TESIS DE DOCTORADO

VALIDACIÓN DE UN INSTRUMENTO PREDICTIVO PARA LA DETECCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Médico Magister José María Olmas

Profesor Adjunto

Cátedra de Obstetricia y Perinatología II

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Córdoba

2017

COMISIÓN DE TESIS

PROF. DR. EDUARDO HALAC (DIRECTOR)

PROF. DRA. PATRICIA PAGLINI DE OLIVA

PROF. DRA. PAULA M. SZAFRYK DE MERESHIAN

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

A mis colaboradores del Hospital Materno Provincial, Dras. Blanca Ortiz y Susana Tamagnone y a los bioquímicos Mariel Oliveri y Eduardo, y al personal de Archivos.

A la Comisión de Tesis

A mis pacientes

Artículo 30

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS"

ÍNDICE

		Página
I)	**INTRODUCCION**.....	11
	Antecedentes Históricos.....	11
	Aspectos conceptuales de la DMG.....	19
	Epidemiología.....	20
	Factores de Riesgo.....	23
	Diagnóstico de DMG.....	25
	Cambios fisiológicos del embarazo normal-Fisiopatología de la DMG...	26
	Repercusiones materno-fetales de la DMG.....	32
II)	**HIPÓTESIS y OBJETIVOS**.....	34
III)	**PACIENTES Y METODOS**.....	35
IV)	**RESULTADOS**.....	39
V)	**DISCUSION**.....	50
VI)	**CONCLUSIONES**.....	74
VII)	**BIBLIOGRAFIA**.....	75

ABREVIATURAS USADAS EN EL TEXTO

DM: Diabetes Mellitus

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

E: Especificidad

GEG: Recién Nacido grande para la edad gestacional

IMC: Índice de Masa Corporal

OR: Odds Ratio

POTG: Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa

RR: Riesgo relativo

RV: Razón de Verosimilitud

S: Sensibilidad

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

RESUMEN

Los diferentes tipos de Diabetes Mellitus, y especialmente el Tipo 2, aumentan progresivamente, en la mayoría de países, y Argentina no es una excepción. La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), que es una forma clínica que aparece o se reconoce por primera vez durante la gesta actual, produce diferentes morbilidades en la madre y en su progenie y, ocasionalmente, mortalidad perinatal. Su incidencia varía entre 2,5% y 20% del total de gestaciones, dependiendo de las poblaciones y etnias, pero también de la presencia o ausencia de diferentes factores de riesgo que predicen, en menor o mayor grado, el posible desarrollo de DMG en una paciente en particular.

El objetivo del presente trabajo de investigación es validar un instrumento predictivo para la DMG basado en el análisis de diferentes factores de riesgo. La hipótesis de trabajo es que tal instrumento permitirá la identificación de las gestantes de riesgo, evitándose la realización de pruebas de detección innecesarias.

Se presenta un diseño clásico de los estudios de observación, pero realizado en dos etapas: la primera (Fase 1) es un estudio retrospectivo sobre gestantes asistidas en el Hospital Materno Provincial de la ciudad de Córdoba, para detectar la presencia de factores de riesgo y la importancia jerárquica de cada uno de ellos. La segunda etapa (Fase 2) es un análisis prospectivo sobre gestantes atendidas en el mismo Hospital, dos años después. Los factores de riesgo detectados y analizados en la Fase 1 fueron imputados a las pacientes de Fase 2 para determinar riesgos relativos, valores predictivos y razones de verosimilitud.

En la Fase 1 se seleccionaron al azar 823 historias clínicas. Se excluyeron 31 (3,7%) gestantes por que tenían hiperglucemia en ayunas. De las restantes 792, 72 (9,09%) tuvieron POTG patológica. En las 792 historias clínicas analizadas se encontraron factores de riesgo (al menos uno) en 627 (79%). No se encontraron factores de riesgo en 165 (21%). La mediana de edad materna (en años) fue 30 [16-42] para pacientes con POTG normal y 33 [25-43] para las que tenían POTG patológica ($p = 0.0002$). El factor antecedentes familiares de DM ocurrió en 62,6% de pacientes con POTG normal y en 72% de las

con POTG patológica (p = 0.002). Los factores IMC ≥ 27 kg/m^2 y edad ≥ 30 años fueron los más frecuentes en pacientes con POTG patológica (86%) pero no entre gestantes con POTG normal (41,5% y 33,7% respectivamente) (p = 0.0001). Los demás factores como macrosomía, mortalidad perinatal y mortalidad materna no obtuvieron significación en la regresión logística. Sí la tuvo el factor síndrome de ovario poliquístico (OR = 3,72) a pesar de su baja frecuencia (4,5%). Los factores con mejor capacidad predictiva fueron los siguientes: edad ≥ 30 años, IMC ≥ 27 kg/m^2, y SOP, seguidos del factor antecedente de DMG previa.

En la Fase 2 se pudo estudiar prospectivamente a 397 gestantes que recibieron POTG; 8 (2,05%) debieron excluirse por presentar emesis y no poder completar la prueba. De las 389 que sí toleraron la POTG, 52 (13,36%) fueron diagnosticadas con DMG. En este subgrupo, 49 (94%) gestantes tuvieron factores de riesgo y sólo 151 (44%) los presentaron en el subgrupo POTG normal (p = 0.0002), RR = 11, VPN = 96% y RVP=25. En esta Fase, la regresión logística demostró que los factores imputados con mayor capacidad predictiva fueron: IMC ≥ 27 kg/m^2, antecedentes de DMG previa, edad ≥ 30 años y antecedentes familiares de diabetes/SOP. Cuando los cuatro factores están presentes en una misma embarazada, la capacidad predictiva del instrumento es 96%. La calidad predictiva de cada factor fue analizada por separado y en conjunto. La adición de 1 hasta 4 factores aumenta la capacidad predictiva del instrumento, pero si se tienen dos factores de alto poder predictivo como IMC ≥ 27 kg/m^2 y antecedente de DMG previa, en una misma paciente, el poder predictivo es mucho mayor que con dos factores de menor significación. Este instrumento predictivo es de fácil aplicación, ya que los factores de riesgo se obtienen en la primera consulta y puede usarse en centros periféricos para caracterizar inmediatamente a las gestantes de riesgo elevado que necesiten derivación a centros asistenciales de mayor complejidad. La incidencia de DMG aumento de 9,09% a 13,36% en dos años, en el mismo hospital y con poblaciones similares.

ABSTRACT

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is rising worldwide. This rise occurs mostly because Type 2 DM and gestational diabetes mellitus (GDM) are steadily increasing due to a likely association to the growing rates of obesity. Argentina is no exception to this epidemiologic trend. GDM is a form of DM first appearing, or first recognized in an actual pregnancy. It produces different morbidities in mothers and offspring, and some of them are long-lasting. Rates vary between 2,5% and 20% depending on the population studied and its ethnic background. There are several risk factors (RF) that may be helpful in predicting GDM, allowing for early detection.

The aim of this Thesis is to validate a predictive screening score to detect GDM based on the analysis of different RF. The working hypothesis is that such a score will allow early detection of pregnant women at risk, in order to detect which patients must undergo confirmatory blood work up such as the oral glucose tolerance test (OGTT).

During Phase 1, 823 clinical records were randomly selected. Excluded were 31 (3,7%) records due to previous fasting hyperglycemia. The remaining 792 form the database for analysis. The OGTT was positive in 72 (9, 09%) women. At least one RF was found in 627 (79%) whereas no RF were found in the remaining 165 (21%). Median maternal ages were 30 [16-42] in the normal OGTT subgroup and 33 [25-43] in the positive OGTT women ($p = 0.0002$). The RF family history of DM in first degree relatives was more common among OGTT positive women (72%) than in normal subjects (62,6%) ($p = 0.002$). BMI ≥ 27 kg/m^2 and age ≥ 30 years were far more common (86% each) in women with abnormal OTGG, unlike their OGTT normal counterparts who showed frequencies of 41.5% and 33,7% respectively ($p = 0.0001$). Logistic regression analysis showed no significant associations for other RF such as macrosomia, large for gestational infants, and perinatal or maternal mortality. Polycystic ovarian syndrome showed a high OR (3,72) despite its very low frequency (4,5%). Best predictors were the following RF: age ≥ 30 years, BMI ≥ 27 kg/m^2 and polycystic ovarian syndrome, followed by a previous history of GDM.

In Phase 2, 397 women received OGTT, but 8 were excluded due to vomiting. Of the remaining 389 completing the OTGG, 52 (13,36%) tested positive. RF were identified in 49 (94%) patients with abnormal OGTT and in 151 (44%) of normal controls (p=0.0002; RR=11), negative predictive value = 96% and positive likelihood ratio = 25. In this phase, logistic regression showed that imputation methods defined the best predictive RF such as: BMI ≥ 27 kg/$m^{2,}$ history of GDM, age ≥ 30 years and family history of DM. If all four factors are present in one patient the predictive capacity of this score is 96%; furthermore we analyzed the predictive ability of each RF separately. The addition of one up to four factors increases the predictive capacity. But if two important RF are present in one single patient, such as high BMI and previous GDM, prediction is enhanced over RF of lesser prediction limits. Incidence of GDM rose 4,27% in two years, using identical screening methods on a similar population.

This score is user-friendly and the main RF can be obtained at the first medical visit. It can be used in peripheral centers to select which patients will be in need of referral.

INTRODUCCION

Antecedentes históricos.

Antes de 1970 el concepto de diabetes mellitus gestacional (DMG) no existía como tal. Luego, la historia de la DMG antes de esa época, es la historia misma de la Diabetes Mellitus (DM). Sin duda que muchas pacientes con DMG eran clasificadas como simplemente "diabéticas".

La historia de la medicina sindica a los papiros de Ebers como el primer relato de la diabetes como entidad diferente. El egiptólogo alemán Paul Ebers adquirió esos papiros en 1872; los mismos describen, entre otras cosas, la medicina en el periodo faraónico (1550 a.C.) reflejando la preocupación de los médicos egipcios ante esta dolencia caracterizada por "excesiva ingesta de agua dulce del Nilo" que provocaba diuresis voluminosa, consumiendo a los pacientes "ante la ira de los dioses".[1] Hipócrates de Cos, conocido como el "Padre" de la medicina occidental, describió con claridad la emaciación y "consumo" de la persona afectada, especialmente de varones jóvenes que no podían servir en las huestes militares ya que morían "inmersos en grandes cantidades de orina".[1] A la luz del conocimiento actual, los clínicos de antaño hacían referencia a la DM tipo 1; la misma era mortal por lo que los (y las) jóvenes morían mucho antes de poder engendrar progenie alguna.

Avicena (creador de la medicina árabe, 980-1027 d. C.)[2] fue el primero en notar la sed intensa, acompañada de apetito errático o excesivo con "sideración" de la grasa y musculatura de los individuos afectados, notando que la disfunción sexual de los varones impedía que engendraran, a fin "de evitar trasmitir este delirio urinario" a su descendencia.

Parece corresponder a Maimónides[2] en su triple condición de médico, rabino y filósofo, la descripción de la primera serie de pacientes diabéticos. Esta serie contaba de 20 personas jóvenes, cuya exposición a las altas temperaturas "quemaba sus riñones, originando la orina excesiva y pútrida que habrá de llevarlos prontamente al lado del Creador".

Areteo de Capadocia, [2] discípulo de Hipócrates, usa por vez primera la palabra *dia-abaiten* que significa *pasar a través de* y también *sifón*, para reflejar "la permeabilidad del cuerpo desdichado hacia el agua que emana de su interior, excretada incesantemente, acompañándose de sed ingobernable". Se cree que esa denominación griega, fue tomada por los romanos, quienes la convierten al latín como *diabetes* tal como la conocemos hoy. Los hindúes Charaka, Súsruta y Vaghabata en el *Ayur Veda* (1500-1000 a.C.) notaron la atracción que la orina diabética ejercía para las moscas y hormigas. Entendieron que una sustancia dulce provocaba esta diuresis forzada, concluyendo, que esta orina debía contener miel (*madhumeha*). En su visión social, afirmaron que la enfermedad afectaba solo a las clases y castas superiores "glotonas en exceso por harinas y azúcar". Es probable que las clases inferiores, privadas de alimentación, se protegieran de la diabetes en función de sus ingestas inadecuadas. [3]

Sin apartarse de sus normas confucionistas ni taoístas, los antiguos médicos chinos y japoneses infirieron que el "dulzor de la orina y sus alarmantes volúmenes, que atrae a los perros a su encuentro, hace suponer la existencia del azúcar de la sangre extravasado a la orina". Se aprecia que los indo asiáticos estaban más cerca de la verdad que sus antecesores y contemporáneos occidentales. [4]

Pero es recién durante el Renacimiento cuando Paracelso sienta las bases modernas de la medicina, descartando las creencias, y procurando, mediante la mayéutica socrática aportar evidencias más concretas. A él se debe la entronización definitiva de la diabetes como enfermedad. Propuso que la sangre de los pacientes tenía tanta azúcar que la misma generaba su obligatoria eliminación: describió los términos actuales de polidipsia, polifagia, autofagia y también las infecciones por forúnculos que estos pacientes desarrollaban en manos y pies. [2,4]

En 1674 el inglés Tomás Willis [1,2] catando el sabor de la orina de estos pacientes estableció la presencia de azúcar "de la dieta" en la orina diabética. Cien años después, su colega Matthew Dobson pudo analizar la orina de los pacientes con reactivos específicos que detectan "la presencia urinaria del azúcar que nutre la sangre, por lo que la participación de los riñones queda descartada". [1,2] El eminente clínico británico Cullen declara a esta dolencia como una enfermedad del azúcar, que debe ser estudiada y atendida cuidadosamente debido a su altísima mortalidad. Como el latín era el idioma universal de la ciencia médica de entonces, y ante los hechos demostrados, Cullen decide, en 1769, denominarla

diabetes *mellitus* (latín por miel). [1, 2,4] Curiosamente, en ese mismo año, pero en Alemania, y sin que los ingleses lo supieran, Pablo Langerhans defiende su tesis de doctorado sobre la presencia de pequeños islotes en la cola del páncreas, "cuya función no puede precisarse aún".

En 1857 Claudio Bernard, define la estructura de lo que él denominaba *milieu interieur* (medio interno), y descubre el glucógeno hepático y los ciclos metabólicos que lo regulan, intuyendo una relación entre diabetes y alteraciones metabólicas. Todavía más, acuñó una frase muy usada hoy: "*la intolerancia a los hidratos de carbono durante la preñez produce efectos serios".* En 1862, Conrad Brunner, usando ratas como modelo experimental, extirpa el páncreas, volviendo diabéticos a los animales. El nexo quedaba establecido. Aunque lejos ya de lo mágico y teúrgico, las mujeres permanecen ausentes de los registros médicos de estas épocas, ya que la mortalidad absoluta de la diabetes impedía que desempeñaran el rol que la "Naturaleza les encomendaba: amas de casa, madres..." y como estas tareas eran imposibles de desarrollar, es obvio que no podía existir notificación alguna de diabetes en embarazadas. El alemán Opie, [2, 4] realiza -entre 1896 y 1900- autopsias en víctimas jóvenes de la DM describiendo una "*pancreatitis intersticial crónica, evidente en la cola del órgano, quizá infecciosa*", común en todos los pacientes fallecidos por DM. Esta es la época de oro de la medicina alemana, que desaparecería recién con la Primera Guerra Mundial.

Tan poca importancia tenía la obstetricia de la época, que los grandes investigadores alemanes y franceses ignoraron la tesis doctoral de Enrique Bennewitz, [5-8] hasta ahora la primera descripción científica de la gestación en una mujer diabética, presentada en Berlín en 1822, tal vez porque era apenas una tesis, o tal vez porque se trataba de la descripción de un caso. ¡Pero qué caso! Se ofrece aquí un resumen de la descripción provista por el autor: *la mujer en cuestión, Federica Pape, venía de una familia donde su madre había fallecido al desarrollar DM en su vejez debido a su excesivo peso corporal. Su esposo parecía libre del mal. La paciente era conocida por haber parido en nuestro hospital tres veces antes a niños sanos, aunque de peso creciente pero que vivieron sin complicaciones. Es en éste, su cuarto embarazo, cuando entre las 35 y 37 semanas desarrolla violentamente los síntomas y signos de la DM, aunque me fue imposible establecer cuál sería su fuente de posible contagio y su feto muere intra parto siendo extraído con dificultad ya que era voluminoso y pesaba 6700g.* En la Discusión,

el autor formula tres preguntas a las que no podía responder: *¿por qué una mujer sana se contagia de diabetes urinaria, y que elementos podrían haber anticipado esta situación* (¿factores de riesgo?) *y que yo no supe o no pude reconocer; ¿o tal vez la DM senil de su propia madre me habrá jugado una mala pasada que aún no puedo descifrar?*

Con semejante descripción, se puede intuir que Bennewitz acababa de describir la DM *gestacional* y la identificación de posibles *factores de riesgo*. Desafortunadamente, su tesis fue olvidada hasta su rescate *circa* 1960.[2] En ese mismo año, el londinense J. M. Duncan (1822) describe 22 embarazadas diabéticas (la mayor casuística hasta entonces) registrando 13 muertes fetales, 4 maternas y nueve más en el primer año post parto. Su hallazgo más importante fue reconocer las causas de pérdida perinatal: el aborto espontáneo, y la macrosomía. Esta comunicación, una vez difundida, hizo que los obstetras contemporáneos desistieran de tratar la diabetes y embarazo. Pierre Bouchard, [1] en París, enseñaba que "*el embarazo en una mujer afectada de DM es sinónimo de suicidio".* En 1872 el clínico alemán Adolfo Kussmaul, [2] a la sazón profesor de fisiología y física, fue convocado a asistir a dos embarazadas a punto de perecer por cetoacidosis. Describió con precisión el ritmo respiratorio que luego llevaría su nombre, pero lo atribuyó al peso del útero grávido.

En 1909 J. W. Williams,[8] autor del texto de Obstetricia más completo publicado en EEUU, comenta sobre 43 mujeres embarazadas diabéticas: la mortalidad materna fue 60% y las pérdidas fetales 45%, datos que a juicio del autor, contraindicaban el embarazo en mujeres diabéticas. De Lee, [7] en 1913, aboga por la terminación precoz del embarazo diabético a fin de preservar la vida de las pacientes. En 1915 Eliot Joslin [6-8] en Boston, describe una serie de 10 embarazadas diabéticas, de las que 4 mueren por cetoacidosis, y dos por hemorragias. Un solo neonato de muy "alto peso" nació vivo pero su muerte sobrevino a las pocas horas. Joslin concluye que el coma y la cetoacidosis de la diabetes ocurren en las embarazadas con mayor frecuencia que en mujeres no embarazadas y que en varones.

Aunque existe documentación probatoria para adjudicar a Suelzer (Berlín, 1916), Scott (Chicago, 1912) y fundamentalmente a Paulescu (Rumania, 1920) el aislamiento de la insulina,[2] la historiografía señala que la caracterización de la misma se debe a los investigadores Frederick G. Banting, y al físico y químico James Collip y al fisiólogo James J. R. Mc Leod, junto al estudiante de medicina Charles H. Best

quienes realizaron los experimentos necesarios en la perra Marjorie en la Universidad de Toronto (1921-1922). [9]

Figura 1. Best, Banting y la perra Marjorie.

Posee Banting el mérito de haber sido el primero en utilizarla en pacientes. El primero en recibirla fue Leonard Thompson de 13 años quien pesaba solamente 30 kilogramos y padecía infecciones recurrentes. Vivió hasta los 58. La segunda paciente, Elsa Needham, de 11 años, se convierte, en Setiembre de 1922 en la primera persona en sobrevivir un episodio de cetoacidosis. Elizabeth Evans tenía 15 años y pesaba 23 kilogramos; sobrevivía a base de una dieta de solo 350 calorías. Fue la primera en recibir 5 unidades de insulina 30 minutos antes de cada comida. Cumplió 60 años, y fue madre de varios hijos. En 1927 Banting trata a una embarazada de 30 años en estado "*catastrófico con desnutrición severa; la insulina no solo mejora su aspecto sino que permitió el nacimiento vivo de un bebé más bien pequeño*". Esta paciente sería la primera embarazada en recibir insulinoterapia. Una enfermedad poco conocida y además mortal, hizo que, éticamente, Banting se decidiera por tratar primero a los pacientes pediátricos, y luego a embarazadas. Banting permitió el uso de insulina a sus colegas Joslin, Frederick Allen de Nueva Jersey y William Sansum de Santa Bárbara (California).[7, 8]

En 1928 De Lee anula su recomendación del aborto precoz advirtiendo que "*nuestro conocimiento de la dietética general, y el advenimiento de la insulina ofrecen un futuro promisorio*".[8]

En 1929, la endocrinóloga Priscilla White ingresa a la Clínica Joslin para encargarse de las diabéticas gestantes. Recién en 1949 publica uno de los mejores trabajos retrospectivos sobre el tema.

Comparando los resultados de la era pre insulínica (n = 108), con los obtenidos después (n = 242), White nota que la mortalidad materna se reduce a la mitad, pero la tasa de pérdidas fetales permanece elevada, al igual que la mortalidad neonatal.[5-8] Concluye la autora que la cetoacidosis y el coma son las situaciones a evitar si se desea reducir el pernicioso efecto de la diabetes. No sabía ella por entonces que la hiperglucemia pre y periconcepcional podían generar pérdidas tempranas. Luego, sugiriendo un desequilibrio hormonal aún desconocido, implementó la necesidad de proveer a las diabéticas gestantes dosis elevadas de dietilbestrol. Tampoco advirtió con exactitud que las mujeres pre insulina eran casos leves; después de la insulina muchas mujeres con diabetes inestable ya poseían enfermedad vascular. La eclosión de la Segunda Guerra Mundial, retrasó el proceso de comprensión de White, pero en 1949, estableció las distintas categorías de diabetes y embarazo enumerándolas con letras. Esta clasificación, "anatómica, evolutiva y pronóstica" [10] reinaría indiscutida hasta 1975 cuando las clasificaciones modernas fueron publicadas. Anecdóticamente, la obstetricia estadounidense se mostró renuente a abandonar la clasificación de White por casi diez años más.

Los factores de riesgo. Ese término, ya empleado ocasionalmente en el siglo 19, cobra vigencia y se instala en la salud pública moderna desde 1950, a partir del reciente inicio del gigantesco estudio epidemiológico de Framingham lanzado dos años antes. Se atribuye a Moss y Mulholland [6, 8] (1951) la primera descripción de situaciones que tienden a facilitar los malos resultados en la gestación diabética. Tales eran: la glucosuria superior a 3 gramos/l, y la mala "dietética" durante los meses previos al inicio del embarazo. En esta década, surge la caracterización físico-química de la insulina: 51 aminoácidos en dos cadenas unidas por puentes disulfuro, mediante el análisis estructural realizado por Sanger en 1955. La hormona podía ahora producirse en gran escala. [5-8]

El otro gran hito fue la aplicación clínica de la detección de la glucemia. Lamentablemente, en EE UU se aceptaron dos técnicas: Folin-Wu, y Somogyi-Nelson; mientras, en Europa, se prefirió la de Henederman. [2,5-8] Empero, ninguna de ellas medía glucosa, sino sustancias reductoras en sangre entera, extraída de las venas periféricas. En promedio, los valores determinados superaban en 15-20 mg/dl a los obtenidos actualmente por medición directa de la glucosa en plasma mediante auto analizadores (glucosa-oxidasa) con valores similares entre extracción venosa o capilar. Lambie [5-8] (1926) en

Edimburgo, había notado una "diabetes de aparición súbita en la gesta actual", que terminaba con la extracción forzosa de un feto "gigante" a las 36 semanas: sugirió que este raro fenómeno diabético podría detectarse administrando una carga oral de 50 gramos de azúcar y medir los niveles sanguíneos antes y dos horas después. Aconsejaba hacerlo "*más bien temprano en la preñez, ya que finalizada ésta, desaparecerá rápidamente el hábito diabético*". Muy cerca del blanco, aunque fue ignorado en su época por creerlo un hallazgo propio de la etnia escocesa.

Quienes sí leyeron este trabajo una y otra vez fueron dos grupos de Boston: el de Conn y Fajans, y el de Wilkerson, quien comisionó a John B. O' Sullivan el desarrollo de pruebas de *screening para detectar el estado diabético*. [2,5-8] En 1957 aparece la publicación del belga J. P. Hoet, quien (tímidamente) habla de la "diabetes de la gesta actual" y cita ya los siguientes factores de riesgo: *antecedentes familiares de diabetes, glucosuria en gestaciones previas, y nacimiento de fetos con "gigantismo"*. [6] Jackson, en EEUU pretende refutar a Hoet y en 1960 publica la nueva clasificación de diabetes y embarazo: *prediabetes* (presencia retrospectiva de factores de riesgo); *diabetes química* (mujeres asintomáticas pero con tolerancia anormal a la glucosa) y *diabetes abierta* (embarazadas sintomáticas). [6-8] Lo que logra es crear mayor confusión y caos.

Ungar y Madison [6] desarrollan la POTG previa administración intravenosa de tolbutamida y obtienen valores que pronto fueron abandonados. Lo mismo sucede con los datos de Conn y Fajans [6] (1961) quienes administraban cortisona oral horas antes de la prueba. O' Sullivan estudia prospectivamente a 752 embarazadas mediante una POTG con 100 gramos, sin ninguna droga previa, realizada en el segundo trimestre.[6-8] Los valores fueron analizados por Claire Mahan, una estadígrafa de Harvard; debido al elevado número de respuestas positivas encontradas y que afectarían a casi un tercio de todas las embarazadas de EEUU, Mahan aconsejó publicar solamente los valores que excedían dos desviaciones estándar por encima de la media. [8] Nace así, en 1961-1962, el instrumento que por muchos años sería la pauta de diagnóstico de la diabetes en el embarazo. A pesar de la excelente manufactura del diseño metodológico y de su naturaleza prospectiva, lo que se perdió de vista fue que el *objetivo* de O 'Sullivan *no* era la *detección de la diabetes en la gesta actual* sino la predicción de la diabetes tipo 2 en el

futuro. Como muchos otros errores en la historia de la medicina, la POTG de O' Sullivan y sus variaciones por otros autores permaneció por décadas como el modelo a imitar.

En 1958, el pediatra escocés James Farquhar [10] describe la sobrevida de hijos de madre diabética y su evolución hasta la edad de diez años. Provee, además, las descripciones clínicas que hasta hoy se emplean. Su artículo, propone la pregunta ética de si "*rescatar a estos niños no significa crear una nueva sub población de futuros adultos capaces de transmitir y propagar la diabetes a su descendencia*". Farquhar se había acercado a la futura hipótesis de Barker, proveyendo datos muy precisos, pero el ruido generado por su advertencia hizo que los lectores de la época se concentraran más en sus aspectos éticos que en los fisiopatogénicos. Poco tiempo después, en 1965, otro europeo, Jørgen Pedersen y su grupo, presentaba el monumental trabajo realizado en el Rigghospitalet de Copenhague. Sus 20 años de experiencia permiten la aparición de la llamada *hipótesis hiperinsulinémica* que lleva su nombre y la definición inicial de la diabetes gestacional.[5-8] Aunque la obstetricia estadounidense no compartía muchos de estos resultados, tuvo que finalmente aceptarlos al recibir el fuerte sacudón proporcionado por los trabajos de David W. Pettitt y su grupo en la reserva de los Indios Pima, dentro del territorio de EEUU. Pettitt y Lois Jovanovic (ella misma una diabética gestacional) aportaron un factor de riesgo adicional: la etnia.[7,8] Además, establecieron que una hija de madre diabética gestacional, al llegar a su edad reproductiva, tendría hijas de madre diabética quienes -a su vez- seguirían el modelo del "*círculo vicioso*" de la diabetes gestacional. Otro hito que llamaría mucho la atención fue aportado por Jorge Mestman, [11] endocrinólogo argentino radicado en Los Ángeles, quien advirtió, en 1971, la mayor prevalencia de diabetes gestacional en mujeres de extracción latina, hispano-mexicana y afroamericana. En 1978, el epidemiólogo inglés David J. P. Barker formulaba su (hoy aceptada) hipótesis sobre el origen fetal de las enfermedades del adulto, dedicando un espacio propio para la diabética gestacional y su descendencia. Aunque la diabetes gestacional reunía ahora factores de riesgo con identidad propia: etnia, obesidad, IMC elevado, macrosomía previa, antecedentes familiares, no terminaba de alcanzar la mayoría de edad.

En 1979 Norbert Freinkel, famoso diabetólogo estadounidense, organizó la primera (muchas le siguieron) reunión de la Asociación Americana de Diabetes. Como invitados reunió a notorios

investigadores de EE UU y de Europa. A pesar de las discrepancias, se lograba el consenso necesario para incluir a la DMG como entidad propia, definida como la *intolerancia a los hidratos de carbono reconocida por primera vez en la gesta actual*. Al pronunciar en 1980 su conferencia *Banting*, Freinkel[12] desarrolla el tema "*De la preñez y la progenie*" (*On pregnancy and progeny*). Se sentaban así las bases para explicar las inconveniencias de la hiperglucemia en cualquier momento gestacional, y los variados efectos que la misma tiene sobre la descendencia.

En Argentina, la primera administración de insulina fue realizada por Pedro Escudero en 1923, y Bernardo Houssay fue el impulsor de un renovado análisis fisiológico de la enfermedad; aunque no existen registros históricos confiables sobre el manejo de la diabetes y embarazo, Escudero y su grupo fueron los primeros en analizar valores de glucemia en embarazadas y puérperas.[13]

Como colofón, se puede agregar que, si bien en la década del 50, la genética hacía su debut en la medicina práctica, Joslin formulaba entonces su advertencia epistolar: "*la genética carga munición en el arma de la diabetes y embarazo, pero son los factores de riesgo y estilos de vida de las pacientes quienes aprietan el gatillo*".[8]

Aspectos Conceptuales de la DMG.

Mucho se ha discutido sobre la existencia misma de la DMG. La definición de DMG fue y es cuestionada, porque según el especialista David Hadden[14] (quien sugiere el uso de "hiperglucemias de la gestación") el grado de intolerancia "variable" desconoce a madres con diabetes abierta aún no diagnosticada; la *intolerancia a la glucosa* presupone una POTG cuando no siempre es necesaria, además de costosa, si la paciente en cuestión presenta suficientes *factores de riesgo y/o tiene* hiperglucemia en ayunas; *reconocida durante la gestación*, implica ignorar la hoy certera probabilidad de tratar como DMG a la paciente que en realidad tiene diabetes tipo 2; *diabetes* no es una palabra apropiada ya que niveles ínfimos de glucemia apenas elevada son capaces de inducir complicaciones maternas y fetales. Estas objeciones de Hadden fueron elaboradas en 2013. Previamente, empero, el Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo, criticaba la definición de DMG propuesta por la American Diabetes Association (ADA) ya que "*cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza*

o es diagnosticada por primera vez durante el embarazo en curso, independientemente del tratamiento que requiera" no es otra cosa que un verdadero "cajón de sastre", pues permite la inclusión de alteraciones tan dispares como la Diabetes Pregestacional no diagnosticada todavía por uno u otro motivo, y también de las gestantes aparentemente normales en la que la sobrecarga fisiológica del embarazo pone de manifiesto una alteración del metabolismo hidrocarbonado de distintos grados, con riesgos perinatales diferentes.[15]

Vázquez sugiere que la DG no tiene síntomas, no es una entidad clínica, sino una circunstancia asociada al embarazo que se trata o no en función de datos de laboratorio, sugiriendo que es un "diagnóstico en busca de una enfermedad".[16] Estas objeciones son similares a las de Hadden [14] quien hasta su muerte -acaecida en 2014- abogaba por la -para él- más precisa denominación de "hiperglucemias de la gestación".

Epidemiología.

La diabetes mellitus gestacional (DMG), definida como la intolerancia a los hidratos de carbono que se reconoce por primera vez durante la gestación, se acompaña de diferentes comorbilidades en madres y recién nacidos. [17]

La *incidencia* de esta complicación médica del embarazo, depende de variables demográficas, étnicas y socioculturales de las poblaciones analizadas; pero también de los métodos diagnósticos utilizados para su detección. En los EE UU las cifras varían entre 1,3% y 25%, siendo estas últimas cifras más comunes cuando se incluyen poblaciones hispanas y aborígenes.[18]

En Argentina, un estudio multicéntrico realizado en 1993 por Salzberg y Glatstein describió valores entre 1,4% y 5% del total de embarazadas.[19] Sin embargo, la variada composición étnica de nuestra población (corrientes migratorias), estilos de vida (que privilegian el sedentarismo y alimentación desfavorable), además de las mejoras en la metodología diagnóstica, permiten suponer que dichas cifras se han modificado. El estudio de McCarthy y cols., realizado en la ciudad de La Plata en 2009 señaló una incidencia general de 5,8%, pero en primíparas con factores de riesgo fue 4,2% y sin factores de riesgo

4,0%; en mujeres multíparas con factores de riesgo fue casi el doble (8,6%) y sin factores de riesgo 3,9% lo que presupone un peso adicional de la presencia o ausencia de factores de riesgo. [20]

Por ejemplo, en el Hospital Materno Provincial de la ciudad de Córdoba, la incidencia en 2016 ascendió al 13% de embarazadas (datos propios).

En una publicación de 2016, Salzberg y colaboradores, [21] señalan que en los últimos años el aumento de prevalencia de la obesidad, la aparición a edades más tempranas de DM tipo 2, así como el desplazamiento del embarazo a edades mayores, conlleva a un aumento del número de casos de DMG.

En el mundo, se ha establecido una incidencia entre 1% y 15%; [22] semejantes variaciones obedecen a un sinnúmero de factores tales como:

- Diferentes métodos de estudio y de criterios diagnósticos.
- Factores de riesgo de las poblaciones estudiadas.
- Diferencias étnicas.
- Sub diagnóstico en países en vías de desarrollo, por falta de identificación de pacientes.
- Sobre diagnóstico por problemas técnicos o metodológicos.[22]

En 1980 la prevalencia global de DM estandarizada por edades era 4,3% mientras que en 2015 ascendió a 8,4% o sea casi el doble en apenas 25 años.[23] Esto significa que 422 millones de persona padecen hoy DM en el mundo; de mantenerse la situación, en 2030 se espera un ascenso a 560 millones.

Actualmente 1 de cada 3 adultos mayores de 18 años padece obesidad, y 1,3 millones de muertes anuales derivan directamente de la DM, mientras que 2,2 millones ocurren por complicaciones asociadas a alguna de las formas de DM.[23] Hasta ahora, la DM es el tercer problema de salud más importante en el mundo, aunque pronto podría ocupar el segundo puesto. Sin duda, estas cifras "epidémicas", la convierten -junto a la obesidad- en una de las más importantes causas globales de morbi-mortalidad general entre las enfermedades no transmisibles. A pesar de la disparidad de criterios diagnósticos y de problemas de registro, se estima que 5%-8% de gestaciones en países desarrollados

cursan con DM en alguna de sus formas. En países menos desarrollados, y sub desarrollados, la cifra rondaría el 20% del total de gestaciones.[23] Los gastos sanitarios inducidos por el espectro de la DM oscilan entre 673,000 y 1.197.000 millones de dólares (EEUU) a valor actual. La OMS[23] considera los siguientes subtipos de DM: Tipo 1 (insulino-dependiente, o de comienzo juvenil); Tipo 2 (o de tipo adulto o no insulino dependiente) que es el de mayor prevalencia actual ya que del total de personas con DM, 70% tiene este tipo; Tolerancia alterada a la glucosa y glucemia en ayunas alterada; y DMG definida como intolerancia a la glucosa en la gestación, con probable progresión a la DM Tipo 2 y con hiperglucemias cuyos valores son inferiores a los requeridos para diagnosticar DM, pero suficientes para producir comorbilidades en la madre afectada y en su progenie.

En el caso especifico de la DMG, sus *comorbilidades* incluyen: pre eclampsia, infecciones urinarias, y diferentes desajustes endócrino-metabólicos en la embarazada; el recién nacido puede presentar trastornos de crecimiento somático por exceso (macrosomía) o por disminución del mismo (retraso del crecimiento intrauterino-RCIU).[23] La hipoglucemia inmediatamente después del nacimiento es la regla, sobretodo en neonatos de alto peso al nacer, y requiere de la internación en unidades de terapia intensiva preparadas para su manejo. La distocia de hombros y las injurias del nacimiento son evitables parcialmente con la operación cesárea, agregando ésta, a su vez, mayor morbilidad materna.[24]

Por otra parte, la probabilidad que una mujer con diabetes gestacional desarrolle diabetes mellitus tipo 2 en los siguientes 5 a 15 años pos parto, se ha estimado entre 15% y 65% de embarazadas que padecieron DMG.[24]

Por todo lo citado, puede observarse que la DMG presupone un *problema de salud pública materno-infantil* de proporciones significativas. En Argentina nacen aproximadamente 700.000 niños cada año. Según las tasas de prevalencia citadas, entre 35000 y 75000 neonatos provendrían de madres con DMG previamente diagnosticada o no.

Factores de Riesgo.

La cuestión de la detección de la DMG empleando *factores de riesgo*, no es sencilla de dilucidar. Diferentes autores han caracterizado a estos factores de riesgo de acuerdo a las poblaciones estudiadas, por lo que algunos de ellos son preponderantes en algunas poblaciones y no tanto en otras. De manera general puede decirse que los factores de riesgo descriptos en la tabla 1 son reflejados por la mayoría de autores contemporáneos. [18-25]

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus gestacional (DMG)

Edad materna avanzada (> 35 años)

Sobrepeso/Obesidad pregestacional: Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 27 kg/m^2

Antecedentes de DMG previa

Historia de diabetes en familiares de primer grado.

Síndrome de Ovario Poliquístico

Pertenencia a etnias (hispanos, pueblos originarios, asiáticos, afro descendientes)

En el reporte global de diabetes de la OMS versión 2016,[23] se citan los siguientes factores de riesgo como asociados a DMG: edad materna avanzada; sobrepeso/obesidad; exceso de ganancia ponderal en la gesta actual; historia familiar de diabetes; DMG en gestaciones previas; antecedentes de mortinatos y/o malformaciones congénitas; exceso de glucosa en orina en la gesta actual. Se incluye el riesgo materno elevado de progresar a la DM Tipo 2, y también el elevado riesgo de progenies afectadas con DM 2 en la niñez.

Hallazgos similares fueron observados en un trabajo previo realizado en el Hospital Materno Provincial de la ciudad de Córdoba.[25]

Ya en los estudios iniciales de Farquhar[10] y Pedersen[26] se contemplaba la presunción que las hijas de madre diabética pudieran engendrar progenies afectadas perpetuando así la afectación de sus descendientes.

Teede y Harrison acuerdan con los factores ya mencionados pero refuerzan la importancia de la etnia: hispanidad, nativas americanas, asiáticas, afro descendientes, isleñas del Pacifico. [27]

Pérez Ferre[28] sostiene que la concepción ocurre ahora a edades mucho más avanzadas; por cada año superior a los 25, el riesgo de DMG se incrementa en 4% por lo que una madre que concibe a los 35 años exhibe, de antemano, un riesgo 40% superior. La obesidad adquiere importancia por ser el más modificable de todos los factores de riesgo. Torloni y cols., [29] realizaron un metaanálisis de 20 estudios documentando odds ratios de 2.15, 3.56, y 8,56 en mujeres con sobrepeso, obesidad y obesidad grave respectivamente. Sobrepeso, obesidad e IMC elevado pre gestacionales se han asociado con DMG. Las estrategias dirigidas a su control podrían reducir la prevalencia de la DMG.[28, 29]

Tanto Teede[27] como la OMS[23] hacen referencia a un nuevo factor de riesgo: la pobreza. El crecimiento de la misma, con su consecuencia de déficit alimentario, favoreciendo una dieta rica en hidratos de carbono y harinas, podría emerger en el futuro como el "factor oculto" sobre todo en países menos desarrollados.

Pettitt y Jovanovic [30] proveyeron la evidencia que sustenta estos asertos al demostrar "el círculo vicioso de la diabetes mellitus gestacional". La explicación pertinente se basa en la epigenética transgeneracional según la proposición de la llamada "hipótesis" de Barker.[31] Confluirían, además, factores relacionados con el metabolismo intermedio condicionado durante la gestación y en la evolución posterior (Figura 2), según demuestran los trabajos de otros autores. [31-35]

En la medida que aumente la evidencia a favor de estas afirmaciones, se generará una avenida común por la que transitarán las observaciones más antiguas al respecto, y también las contemporáneas; de hecho, es sabido que los adelantos obstétricos y neonatales producidos en la última parte del siglo XX han permitido la sobrevida (infrecuente antes de 1950) de la mayoría de hijas e hijos de madres diabéticas. Por ende, podría inferirse que este aumento de sobrevida tiene su correlato en el rápido aumento de las cifras de diabetes Tipo 2 que actualmente caracterizan a la edad pediátrica; y también que la misma explicación subyace al aumento progresivo de la frecuencia de embarazadas que desarrollan hiperglucemias gestacionales.

Figura 2. Círculo vicioso transgeneracional de diabetes/obesidad en el embarazo.[35]

Diagnóstico de DMG.

Las investigaciones mencionadas acentúan la necesidad de diagnosticar precozmente la DMG. Sin embargo, no existe hasta ahora un consenso definido sobre el que se puedan derivar algoritmos diagnósticos aplicables a todo tipo de poblaciones.

Uno de los principales tópicos a establecer es la *edad de gestación* al momento de realizar las pruebas de catastro. El consenso habitual es efectuarlas entre las semana 24-28 de gestación.[24] Empero, existen dudas acerca de la validez de realizarlo anticipadamente, ya que en pocos casos, la intolerancia a los hidratos de carbono es identificable antes de esa fecha. Aún acordando su realización entre las semanas 24-28 de gestación, los autores difieren en el criterio a implementar: un catastro universal, o bien un sistema de detección basado exclusivamente en la presencia de factores de riesgo para DGM.

Berger y colaboradores, [36] sugieren que la falta de consenso deviene de un criterio dispar en reconocer cuales factores de riesgo deben ser atendidos especialmente. Además, plantean que el protocolo "ideal" debería posibilitar la identificación de aquellas embarazadas con mayor riesgo de

desarrollar resultados perinatales adversos. Este interrogante pone de manifiesto la opinión de estos autores, considerando así a la DMG no ya como un fenómeno de umbral o dosis-respuesta sino más bien como un proceso asociado a diferentes resultados adversos a lo largo de un continuo de valores de glucemia tanto en el estado de ayuno como postprandial.

Los datos del estudio de Toronto, [37] demuestran aumentos graduales de la macrosomía, y pre eclampsia, y de la necesidad de fototerapia neonatal, como también del aumento de estadía materna y de recién nacidos. Información semejante surge de los hallazgos del gran estudio denominado HAPO (por sus siglas en idioma inglés).[38]

Dicho estudio sirvió a la vez, para confirmar la denominada "hipótesis hiperinsulinémica" de Pedersen establecida en la década del 60, al demostrarse una asociación positiva entre valores elevados de la glucemia materna luego del desafío con 75 gramos en una prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG), con el peso de nacimiento superior al percentil 90, y con los valores del péptido C en sangre de cordón umbilical. [38]

Empero, ninguno de estos dos grandes estudios fue capaz de identificar claramente valores umbrales para los resultados adversos, lo que podría haber derivado en nuevos criterios clínicos diagnósticos relevantes para un diagnóstico más preciso de la DMG.

Desde que O' Sullivan y Mahan[39] establecieran sus criterios para diagnosticar DMG basándose en la POTG con 100 gramos de glucosa, la mayoría de protocolos de intervención clínica sugieren realizar este catastro. Debe recordarse que, por entonces, la clasificación de la diabetes y embarazo se basaba, sin mayores discusiones, en los datos de Priscilla White sobre estudios realizados en la Clínica Joslin.[40]

Aunque O 'Sullivan y Mahan iniciaron la etapa del catastro o screening, sus resultados no son del todo aplicables actualmente porque las muestras se tomaban en sangre entera y se analizaban con los antiguos métodos de laboratorio de Folin-Wu o de Somogyi-Nelson. A su vez, la clasificación de White fue abandonada en aras de las mejoras introducidas por criterios modernos. Vale la pena acotar que, curiosamente, la obstetricia estadounidense fue renuente en deshacerse de esa clasificación, hecho que

finalmente ocurrió en los años 90, lográndose consensos internacionales bajo la aegis del National Diabetes Data Group.[41]

Concluye Berger que en lugar del catastro universal a toda embarazada, que identificaría a una parte de la población de muy bajo riesgo y de escasa probabilidad de resultados perinatales adversos, el catastro basado en factores de riesgo permite enfocar los ya insuficientes recursos en salud, a un grupo poblacional cuya necesidad de control y tratamiento devendría en una mejora absoluta de la paciente y su progenie. [36]

Es de notar que, en 2008, la publicación de los servicios preventivo de salud de EEUU fracasó en su anhelo de producir lineamientos generales aplicables a diferentes grupos de riesgo.[42]

Por el contrario, la edición 2014 de estas recomendaciones, realizada por Virginia Moyer[24] sí determina criterios mucho más formales. Igualmente las disparidades entre criterios en América del Norte y del Sur, y Europa habrán de persistir debido al perenne efecto de las diferencias constitutivas de sus respectivas poblaciones.[36] Este hecho también se ve reflejado en las guías 2015 de la Asociación Americana de Diabetes [43] y en las guías británicas NICE.[44]

Y es en este punto donde cabe una breve discusión *metodológica*. Las actuales pruebas de catastro involucran extracciones de volúmenes variables de una o más muestras de sangre, haciendo de ellas pruebas cruentas e intervencionistas que someten a las pacientes a un posible pero indebido estrés adicional.[36] Esto, sin tener en cuenta el costo económico y la sobrecarga para el personal encargado de realizarlas. Creo que las discusiones hasta aquí descriptas no tendrían lugar si contásemos con pruebas incruentas y sencillas de realizar, como podría ser la determinación de la glucosa urinaria. Casi todos los historiadores de la DMG concurren en acreditar a Allen como el primer investigador en esta área, ya en 1939, cuando las determinaciones de azúcares urinarios eran laboriosas y complejas.[45]

En la actualidad, el uso de cintas reactivas se ha empleado con frecuencia; sin embargo los resultados predictivos limitan su uso porque la sensibilidad no alcanza al 10% y el valor predictivo positivo es inferior al 20% según los diferentes autores.[46-48] Curiosamente, las recomendaciones NICE [44] sugieren al clínico inglés que la presencia de glucosuria de dos o más cruces y en dos oportunidades diferentes

sirve como signo de alarma para que el obstetra solicite los estudios plasmáticos habituales. Esta ausencia de técnicas no invasivas, al menos por ahora, es la que coloca a los métodos catastrales (glucemias plasmáticas) en la categoría de cruentos. La otra dificultad radica en la mayor o menor facilidad de obtener datos que permitan, a priori, identificar, inicialmente, a la embarazada con un mayor índice de riesgo para desarrollar DMG.

En tres recomendaciones [24, 33,41] se sostiene que la forma de iniciar un catastro "casi universal" recae en el profesional clínico involucrado. Es decir, la semiología de la primera entrevista puede ayudar a distinguir rasgos que permitan identificar a la paciente como una con posible riesgo. La simple inspección ocular informa si la paciente es extremadamente delgada, o bien obesa. La medición del peso y de la estatura provee datos objetivos permitiendo el rápido cálculo del IMC. Este abordaje antropológico-etnográfico debería ser suficiente para decidir si la paciente en cuestión debe realizarse pruebas adicionales de catastro. El relato de la paciente sobre sus antecedentes perinatales previos (incluyendo mortinatos) ajusta todavía más esta pesquisa inicial. Este dato, lógicamente, estará ausente en las pacientes primíparas. Los antecedentes de familiares diabéticos en línea directa sí pueden ser recabados en todos los casos. Una palabra de advertencia sobre los antecedentes de progenie con defectos congénitos: fisiopatológicamente, la DMG comienza a instalarse mucho después de terminada la embriogénesis; por ende, las probabilidades de malformaciones son poco plausibles. Sin embargo, muchas embarazadas con diabetes preexistente sí pueden tener hijos malformados. Este hecho es significativo ya que algunas embarazadas a quienes se les diagnostica por vez primera DMG, son, en realidad, diabéticas previas. El consenso general de investigaciones recientes afirma esta contención: la ausencia de malformaciones para la DMG clásica.[49-52]

Los métodos catastrales de uso actual se describen en varias guías de diagnóstico. [24, 44] Los autores británicos confían más en la presencia de factores de riesgo más una glucemia al azar sin desafío de carga de glucosa. Si los valores exceden 126 mg/dl (7.0 mmol/l) cuando la paciente está en ayunas, o 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en dos días diferentes, cuando no está en ayunas, se procede a diagnosticar DMG.[44] En EEUU y Canadá 96% de obstetras optan por el método de O' Sullivan modificado. La embarazada no debe estar previamente en ayunas; ingiere una carga de 50 gramos de glucosa, midiendo

la glucemia una hora después. Si los valores exceden 140 mg/dl (7,8 mmol/l) se detecta a 80% de embarazadas con DGM. Si el valor de corte se reduce a 130 mg/dl (7,22 mmol/l) se detectará al 90% de pacientes pero con la desventaja que un mayor número de embarazadas será sometido a la POTG convencional.[24, 36, 43.]

En la POTG recomendada actualmente, la paciente debe extraerse una muestra de sangre para medir glucemia en ayunas, seguida de la ingesta de 75 gramos de sobrecarga de glucosa. Las glucemias se repiten a la hora y a las dos horas. Si un valor excede 140 mg/dl (7.8 mmol/l) se confirma el diagnóstico. Las normas son coincidentes en señalar la falta de sensibilidad y especificidad del dosaje de hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica. La misma puede ser utilizada como coadyuvante durante el seguimiento clínico.[24, 43]

En Argentina, el grupo de trabajo de la ALAD decidió, en 2016,[21] mantener los criterios diagnósticos establecidos por ALAD en 2008.[15] Estos valores están ahora avalados por las guías NICE.[44] La razón para no adherir a las recomendaciones IADPSG se basa en el elevado número de casos que se registrarían usando dichos criterios. Esto induciría a la medicalización innecesaria de un gran número de pacientes, elevando la probabilidad injustificada de intervenciones como la cesárea o internación neonatal, además de generar una carga psico-social adicional para pacientes y familiares. Esto resulta del estudio HAPO, [38] donde los autores determinaron un punto de corte de 1,75 para el nivel diagnóstico; pero este valor fue logrado por consenso. Como ejemplo, siguiendo estas recomendaciones, el porcentaje de casos asciende desde 17,8% hasta 36,5%; en la práctica, esto fue confirmado por Glatstein[21] en el Hospital Materno Provincial de Córdoba en 2012: sobre 500 mujeres analizadas, 36,5% resultó positivo por el método IADPSG, mientras que solo 13% lo hizo con los criterios ALAD.[53]

En el estudio realizado por Utz y De Brouwere[54] los autores encuestaron a centros obstétricos de diferentes regiones africanas y asiáticas y de América Central. En esas zonas encontraron dificultades de consenso para aplicar una u otra metodología para diagnosticar DMG, pero más aún para implementar los estudios y sobre todo detectar anticipadamente factores de riesgo. Más preocupante es el hallazgo de la imposibilidad de seguimiento adecuado de las embarazadas, sobre todo después del puerperio. Es posible que similares hallazgos pudieran existir en áreas de Argentina y de países vecinos.

Fisiopatología de la diabetes gestacional

El embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina, debido a los cambios en el patrón de secreción de la hormona y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. La figura 3 representa la acción normal de la insulina.

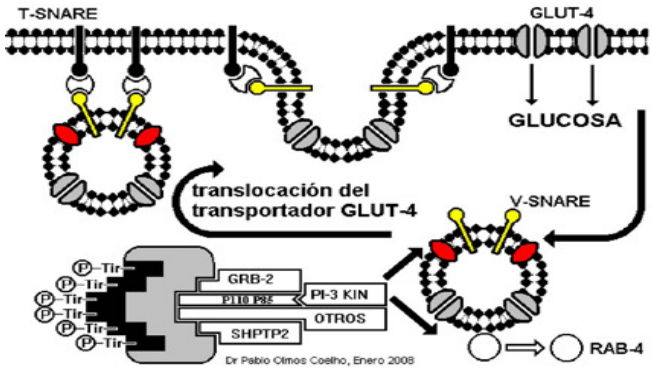

Figura 3. Acción de la Insulina. El complejo IRS-1+ Fosfatidil Inositol-3 Quinasa (IRS-1+PI-3 KIN) suelta a la Vesícula que contiene el Glut-4 de su anclaje (RAB-4), y permite la 'traslocación' del transportador Glut-4 a la membrana plasmática de la célula, donde el T-Snare y el V-Snare se unen y, abriendo la vesícula, permite que el Glut-4 transporte glucosa al interior de la célula. (Según Coelho P. Rev chil obstet ginecol 2014; 79(3): 145 – 153).

Durante el primer trimestre y etapas ini ciales del segundo, se eleva la sensibilidad a la insulina debido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. El metabolismo materno es fundamentalmente anabólico, produciéndose incremento del depósito de energía (almacena nutrientes) sobre todo en el tejido adiposo; por ende la glucemia basal es más baja que en el estado no gravídico. Figura 4.

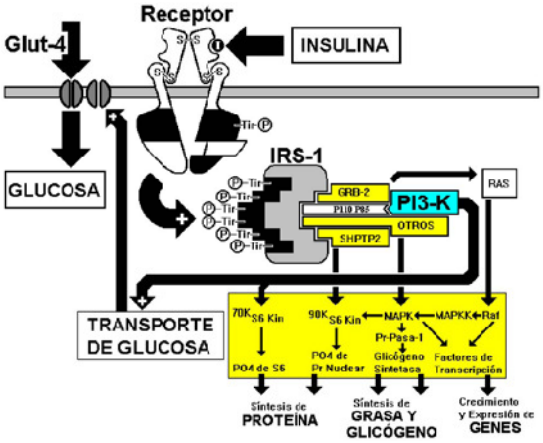

Figura 4. Acción de la Insulina. Además de su acción en el transporte de glucosa al interior de las células musculares y adiposas, la insulina actúa a otros niveles, estimulando la síntesis de proteínas, grasa y glucógeno, y también la expresión genética. (Según Coelho P. Rev chil obstet ginecol 2014; 79(3): 145 – 153).

Durante la segunda mitad del embarazo debido a sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos (Lactógeno Placentario, Prolactina, Progesterona, Hormona liberadora de corticotropina-cortisol, insulinasas, Factor de necrosis tumoral alfa y Adipocitocinas) se reprograma la fisiología materna y se produce un estado de resistencia progresiva a la acción de la insulina, y en esta etapa el metabolismo materno es fundamentalmente catabólico para así liberar los nutrientes hacia el feto cuyo crecimiento y desarrollo es mayor. Se ha encontrado una reducción de la sensibilidad insulínica de más del 50% durante el 3er trimestre comparado con el primero. Los factores que contribuyen al aumento de la resistencia insulínica son la elevación de los ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis y un ineficiente acoplamiento entre la activación del receptor de insulina y la traslocación de los GLUT 4 a la superficie celular.[55] Keeley y Barbour [56] han demostrado que el transportador de glucosa GLUT-4 está disminuido en el tejido adiposo de mujeres embarazadas y es aún menor en gestantes con diabetes gestacional. Se observó una reducción de hasta el 40%-50% en la síntesis del GLUT-4 en la diabetes gestacional. Estos autores consideran al embarazo una simple "prueba de estrés" capaz de desenmascarar la predisposición genética para desarrollar DM tipo 2. Figura 5.

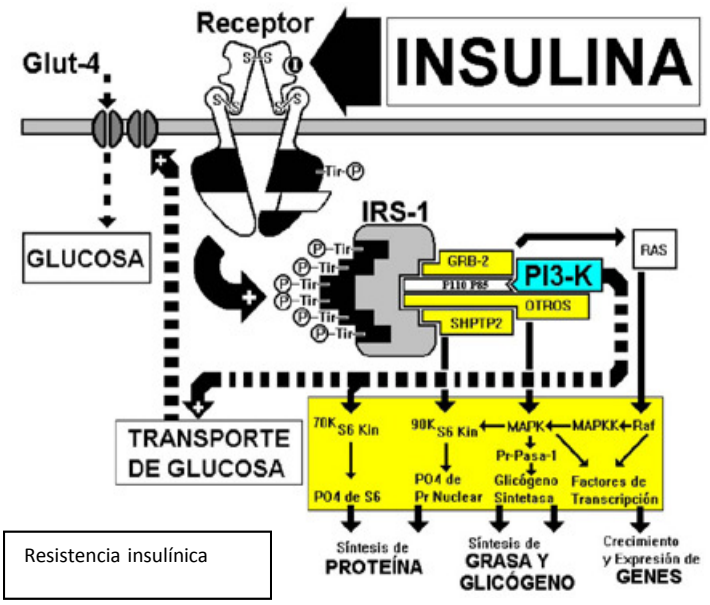

Figura 5. Hipótesis de la resistencia insulínica Un bloqueo parcial a nivel [IRS-1+PI3-K] hace menos eficiente el transporte de glucosa al interior de la célula muscular y adiposa. Para compensar, el páncreas aumenta su producción de insulina, la que estimula la síntesis de proteína, grasa, glicógeno y la expresión genética sin producir hipoglucemia. Compare este dibujo con el de la Figura 4. (Según Coelho P. Rev chil obstet ginecol 2014; 79(3): 145 – 153).

En respuesta a la resistencia a la insulina, el organismo materno produce una mayor secreción de insulina. Cuando la secreción no es suficiente para mantener la glucemia en rango normal, se observa un estado de intolerancia a los carbohidratos que se denomina Diabetes Mellitus Gestacional.

El grado de severidad de esta intolerancia dependerá principalmente de la reserva pancreática que mantenga la embarazada, pudiendo presentar desde una intolerancia leve que cursa de manera asintomática, hasta una todavía más grave con hiperglucemias de grado tal que permiten la expresión clínica de los síntomas de la diabetes.

Repercusiones maternas y fetales de la diabetes gestacional.

La Diabetes Mellitus Gestacional se asocia a un aumento de morbilidad en la madre y en su progenie.

A partir de los datos que arroja el estudio HAPO[38] se ha confirmado una relación continua entre la glucemia materna y los resultados adversos en la madre, el feto y el neonato, sin que exista un umbral de glucemia a partir del cual comience el riesgo de complicaciones.

La prevalencia de las complicaciones depende del grado del control metabólico alcanzado durante embarazo.

El feto que se desarrolla en un ambiente intrauterino alterado, recibe grandes cantidades de glucosa, lípidos y aminoácidos.

Durante el segundo y tercer trimestre el exceso de nutrientes estimula el páncreas fetal ocasionando una hiperplasia de las células beta y un consiguiente incremento en la producción fetal de insulina.

Este hiperinsulinismo es el responsable directo o indirecto de la mayoría de las alteraciones del crecimiento, del desarrollo y metabólicas que se pueden observar en los recién nacidos. La tabla 2 resume las complicaciones principales.[57]

Tabla 2. Complicaciones principales de la DGM en la madre, en el feto ye n el recién nacido.

MATERNAS	FETALES	NEONATALES	A LARGO PLAZO
Hipertensión Gestacional Polihidramnios Mayor incidencia de infección urinaria y vulvovaginitis Mayor incidencia de cesárea	Mortalidad Perinatal Hipoxia crónica Macrosomía Cardiomiopatía Hipertrófica	Hipoglucemia Hipocalcemia Policitemia Hiperbilirrubinemia Prematurez Dificultad Respiratoria Injurias de nacimiento	Madre y neonato tienen mayor riesgo de sufrir en la edad adulta: Diabetes tipo II Enfermedades Cardiovasculares Síndrome Metabólico

HIPÓTESIS

El uso de una escala ("*score*") de factores de riesgo previamente validada permite el diagnóstico anticipado de DMG limitando el número de pacientes que deban someterse a pruebas de laboratorio.

OBJETIVOS

a) General:

Validar los factores de riesgo como instrumento predictivo para el diagnóstico de DMG.

b) Específicos:

- Ponderar el peso de cada factor aislado y en conjunto.
- Elaborar un instrumento predictivo.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razones de verosimilitud del instrumento.
- Determinar si los factores de riesgo presentes en las pacientes con POTG normal predicen resultados perinatales adversos como *macrosomía fetal,* mayor tasa de *cesáreas* y *prematurez.*

PACIENTES Y METODOS

Para verificar la hipótesis se eligió un diseño en dos fases. En la primera, de carácter retrospectivo, para detección de factores de riesgo, se procedió a estudiar cuales factores representaban mejor la naturaleza de la población, a la manera de un estudio de factibilidad (*feasibility*) tomando en cuenta recientes recomendaciones aplicables a este tipo de diseños retrospectivos.[58, 59] En la segunda fase, de diseño prospectivo y longitudinal, los factores fueron imputados, a una cohorte de embarazadas elegidas aleatoriamente, y que fue seguida hasta el nacimiento de sus progenies, a fin de evaluar los resultados perinatales. Ambas fases del estudio se desarrollaron en el Departamento de Toco-Ginecología del Hospital Materno Provincial (HMP) de la Ciudad de Córdoba.

Población. Gestantes asistidas y controladas en el HPM a las que se les realizó la POTG en el laboratorio del Hospital.

Criterios de inclusión. Pacientes con factores de riesgo, o sin ellos, pero con glucemias en ayunas ≤ 100 mg / dl (5,55 mmol/l).

Criterios de exclusión. Embarazadas, con o sin factores de riesgo con glucemias en ayunas ≥ 101 mg / dl (5,55 mmol/l).

Metodología para la realización de la POTG. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones del comité de Diabetes y Embarazo de la ASAD de Octubre de 2008,[15] adaptadas por el HMP. La POTG se lleva a cabo en la mañana, después de un ayuno previo de 8-12 horas. Durante los tres días anteriores a la prueba, se permite una dieta libre que contenga un mínimo de 150 gramos de hidratos de carbono, y con actividad física habitual. Las pacientes no deben estar medicadas -al momento de la prueba- con fármacos como beta-miméticos, corticoides u otros que pudieran influenciar la prueba. Tampoco deben tener proceso infeccioso alguno. Durante la prueba, las pacientes permanecen en reposo, sin fumar ni ingerir alimentos. Luego de extraer la primera muestra de sangre en ayunas, la paciente debe ingerir, en 5 minutos, 75 gramos de glucosa anhidra diluida en 375 cm^3 de agua a temperatura ambiente. A los 120 minutos del comienzo de la ingestión, se extrae la segunda muestra de sangre. El análisis de las glucemias se realiza

en plasma, por el método de la glucosa-oxidasa. La prueba se realiza en las semanas gestacionales 24-28, pudiendo repetirse, -en caso de necesidad- en las semanas 30-31.

Diagnóstico de DMG. Valores de glucosa plasmática a los 120 minutos ≥140 mg/dl (7,8 mmol/l) confirman el diagnóstico.

Análisis de factores de riesgo. Los factores de riesgo analizados en ambas fases del presente trabajo fueron los siguientes:

- ✓ Antecedentes de Diabetes en familiares de primer grado;
- ✓ Índice de masa corporal[15] (IMC) ≥ 27 kilogramos/m^2; Edad ≥ 30 años;
- ✓ Antecedente de Macrosomía Fetal (peso al nacer ≥ al percentilo 90);
- ✓ Multiparidad (≥ 4 nacimientos previos);
- ✓ Antecedente de Mortalidad Fetal (feto muerto in útero desde las 22 semanas de gestación hasta el nacimiento);
- ✓ Antecedente de DMG en embarazos anteriores;
- ✓ Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

Estudio de Fase 1. Se revisaron las historias clínicas, de un lote de pacientes a quienes se las había realizado la POTG entre Enero 1 y Diciembre 31 de 2013. En total la muestra (método de Fleiss[68]) debía contener desde 725 hasta 796 pacientes tomando como base un intervalo de confianza de 95%, y frecuencia en expuestos de 10%, OR = 2,0 fijando el tamaño del efecto en 1. El análisis del peso ponderado y de magnitud de los tamaños del efecto para cada factor de riesgo por separado y en conjunto, fueron analizados con regresión logística, que permite identificar los factores de riesgo que definirán el instrumento predictivo. Se analizaron 823 historias clínicas.

Estudio de Fase 2. Para la etapa prospectiva (Agosto 1, 2015-Enero 30, 2016), se calculó el tamaño de la muestra (método de Fleiss[68]) en 386 para estimar diferencias y tamaño del efecto con base 1 con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%), RR = 2, y frecuencia en expuestos de 10%; se realizó un análisis multivariado y de regresión logística para imputar el peso y la capacidad predictiva de todos los factores de riesgo en conjunto y de cada uno por separado, analizando su peso mediante los valores de los

riesgos relativos (RR), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva (*likelihood ratio*) (RV+) o negativa (RV-). En total se enrolaron 397 pacientes.

Análisis estadístico. Los datos obtenidos se codificaron y se incorporaron a una base de datos generada en el sistema InfoStat. [60]

En el análisis de ponderación de factores de riesgo, los valores obtenidos se expresan como Odds Ratios (OR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Este análisis se realizó con una nueva regresión logística múltiple usando la función *glm* de R bajo la interfaz InfoStat. [60-62] El análisis de probabilidades pre y pos prueba fue realizado por el teorema de Bayes. [63] Las variables presumiblemente independientes entre sí, se analizaron usando la prueba de ji cuadrado (x^2) [64] con sus variantes: prueba exacta de Fisher[65] y de Mantel-Haenszel.[66] Idéntico análisis se empleó para estudiar el contraste de la variable dependiente DMG en forma binaria: presencia-ausencia de DMG y de cada uno de los factores de riesgo analizados. Para estimar el peso ponderado de estos factores, en la etapa retrospectiva, se analizaron los mismos mediante regresión logística múltiple: $p = \frac{1}{1+e-(bo+b1x1)}$ donde la probabilidad p es igual a la reciproca de 1 más *e* (logaritmo natural); b_o es la intercepción de la ordenada; b_1 es el coeficiente de x_1. [58-62] Las variables continuas se analizaron como medianas (M) y sus [límites inferior y superior], o como media ± 1 desviación estándar (DE) usando la prueba "t".[67] El tamaño de la muestra (n), en ambas fases, se obtuvo con el método cuadrático de Fleiss. [68]

El límite de significación fue establecido, para ambas fases, como p = 0.05 en todas las mediciones. La validez epidemiológica y la bondad de ajuste se calcularon con el método de Hosmer y Lemeshow[69] y la prueba de Mc Nemar.[70] El método de imputaciones múltiples de Schafer fue empleado en el caso de covariables con datos ausentes. [71] El diagrama de flujo basado en las recomendaciones CONSORT 2010, fue empleado en esta fase.[72]

Consideraciones éticas. La presente investigación fue autorizada y en su versión final, aprobada por el Comité de Ética Institucional del Hospital Materno Provincial. El autor es la única persona que conoce, y salvaguarda el anonimato de las pacientes.

RESULTADOS

Etapa de fase 1. Se analizaron 823 historias clínicas correspondientes a gestantes asistidas. De ellas se excluyeron 31 (3,7%) por presentar *hiperglucemia en ayunas*. De las 792 restantes, que conforman la base poblacional para esta fase, 72 (9,09%) tuvieron prueba POTG patológica. A su vez, 627 (79%) tuvieron uno o más factores de riesgo y 165 (21%) no tuvieron ninguno. La frecuencia de los mismos se muestra en la tabla 3. La mediana de edad en años fue 30 [16-42] para pacientes con POTG normal, y 33 [25-43] para las que tuvieron POTG patológica (p = 0.0002).

Tabla 3. Distribución de frecuencias de los factores de riesgo. Población analizada en Fase 1 (n = 792).

Factor de Riesgo	POTG n = 720	%	POTG p n= 72	%	p
Antecedentes Familiares de DM	449	62,6	57	72	0.002
IMC ≥ 27	299	41,5	62	86	0.0001
Edad ≥ 30 años	243	33,7	62	86	0.0001
Antecedentes de Macrosomía	112	15,5	36	50	0.001
Multiparidad	112	15,5	8	11	-
Antecedentes de Mortalidad Perinatal	57	8	4	5.5	-
Antecedentes de DMG Previa	31	4,3	4	5,5	-
Síndrome de Ovario Poliquístico	30	4,1	4	5.5	-

La frecuencia de los factores de riesgo *antecedentes familiares de DM, IMC ≥ 27kg/m^2, y edad ≥ 30 años*, es significativamente diferente entre ambos grupos, siendo más elevada en los casos con POTG patológica. Los restantes factores no mostraron diferencias debido a su menor frecuencia en uno y otro grupo. El factor *antecedentes familiares* fue el de mayor frecuencia relativa (62,6%) en la población de gestantes con POTG normal, pero ocupa el tercer lugar (72%) entre pacientes con POTG patológica.

En la tabla 4 se muestran los resultados de la regresión logística con sus respectivos OR e intervalos de confianza al 95%; los factores de riesgo que, en esta población, alcanzan mayor significación son: *edad ≥ 30 años* y el *IMC ≥ 27* kg / m^2, y son también los que tienen alta frecuencia en la grupo de gestantes con POTG patológica.

Tabla 4: Odds Ratios y su intervalo de confianza al 95% para cada factor de riesgo según OR y valor p.

Factor de Riesgo	Odds Ratios [IC 95%]	Valor de p
Edad ≥ 30 años	2,85 [1,74 - 4,64]	0,0000
IMC ≥ 27	2,90 [1,82 - 4,62]	0,0000
SOP	3,72 [1,46 - 9,45]	0,0058
DMG previa	2,95 [1,23 - 7,07]	0,0152
Antecedentes Familiares de DM	1,07 [0,67 - 1,73]	0,7749
Macrosomía Fetal	0,95 [0,51 - 1,75]	0,8654
Mortalidad	0,76 [0,31 - 1,88]	0,5540
Multiparidad	1,56 [0,86 - 2,82]	0,1463

El análisis de la tabla 4 permite inferir que los factores *edad ≥ 30 años, IMC ≥ 27, y SOP* son los más significativos seguidos del factor *DMG previa*. El factor *SOP* es el de menor frecuencia relativa entre todos los factores en ambas subpoblaciones pero su poder de significación (p = 0,0058) es elevado.

A fin de estimar la validez predictiva y la probabilidad de generalizar la aplicación de los resultados, se creó un instrumento que contempla la ausencia de factores de riesgo (n = 165) y su presencia (n = 627), tanto en las 72 (9,09%) embarazadas con POTG patológica como en las restantes 720 (90,91%) pacientes cuyas POTG fueron normales.

En este análisis, se tomaron en cuenta los factores de riesgo que mayor poder de significación detentaron en el análisis previo y que se muestran en la tabla 4. Ellos fueron: *edad > 30 años, DG previa; IMC ≥ 27; y SOP*. Como se observa en la tabla 5, Los resultados indican que a medida que aumenta el número de factores de riesgo presentes en una misma embarazada, la probabilidad diagnóstica para DMG aumenta hasta aproximarse al 80% si 4 factores están presentes. La misma se reduce al 60% en presencia de tres factores, y al 30 % cuando se encuentran dos factores.

Ninguno de los factores analizados fue dominante sobre los demás, y cuando solamente uno de ellos estuvo presente, la probabilidad diagnóstica se situaba entre 12% y 14%; a su vez la ausencia de todo factor de riesgo reduce a 4% la probabilidad de DMG

Tabla 5. Instrumento predictivo. Probabilidad de los 4 factores de riesgo más importantes.

EDAD≥30	DG previa	IMC≥27	SOP	FR	p
si	si	si	si	4	0,82
si	no	si	si	3	0,61
si	si	no	si	3	0,61
no	si	si	si	3	0,59
si	si	si	no	3	0,56
si	no	no	si	2	0,35
no	no	si	si	2	0,33
si	si	no	no	2	0,30
si	no	si	no	2	0,30
no	si	si	no	2	0,28
no	no	no	si	1	0,14
si	no	no	no	1	0,13
no	si	no	no	1	0,12
no	no	si	no	1	0,12
no	no	no	no	0	0,04

Etapa de Fase 2. En esta fase se analizaron 397 pacientes estudiadas en forma prospectiva. Del total, se excluyeron 8 (2,05%) gestantes que presentaron *vómitos*. La POTG se administró exitosamente a 389 (97,98%) pacientes., de las cuales 52 (13,36%) tuvieron POTG patológica confirmándose el diagnóstico de DMG. Figura 6. La mediana de edades maternas en gestantes con POTG normal fue 31 [19-40] y 33 [25-45] (p = 0.0002) en gestantes con POTG patológica.

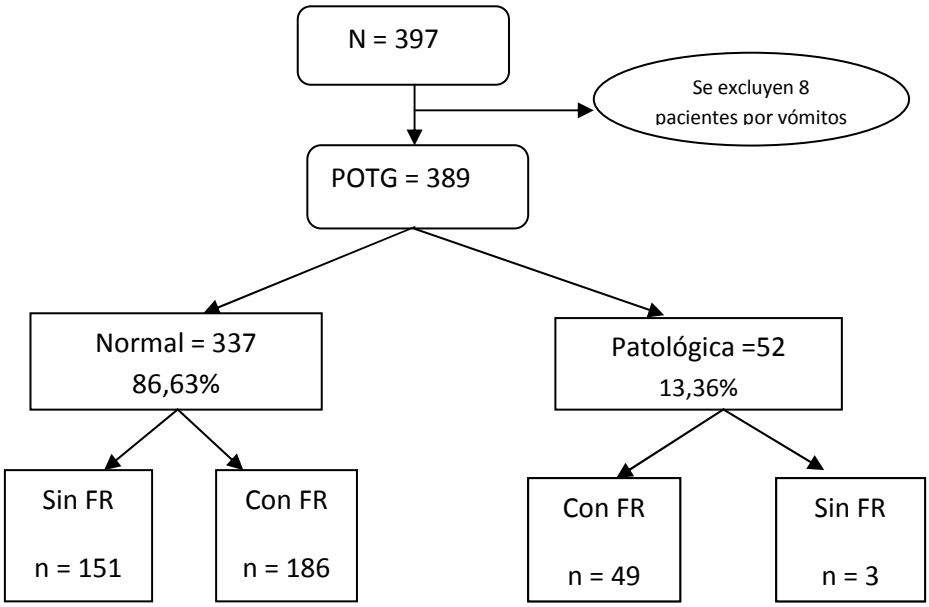

Figura 6. Diagrama de Flujo: población analizada en la Fase 2.

En la figura 7 se representa la distribución de las pacientes según tuvieran o no factores de riesgo. La frecuencia de factores de riesgo en las 49 (21%) pacientes con POTG patológica, es mayor que los 3 (2%) casos de POTG patológica sin factores de riesgo (p = 0.0002) RR = 11 (7,3-22,3). El valor predictivo positivo fue 20% y el negativo 98% y una razón de verosimilitud positiva de 25 y negativa = 10.

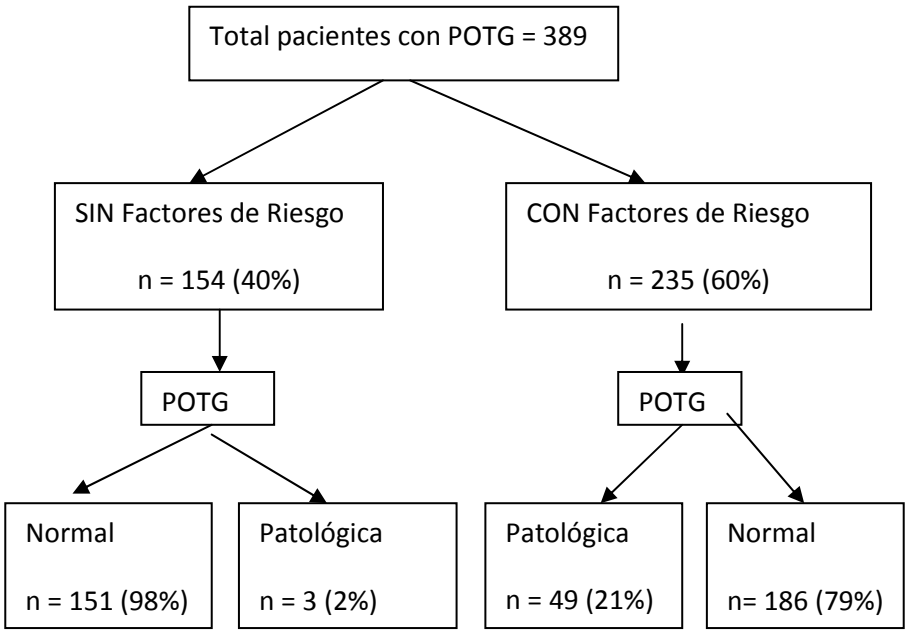

Figura 7. Diagrama de flujo. Distribución poblacional según ausencia y presencia de factores de riesgo.

La tabla 6 presenta las variaciones en el número de factores de riesgo encontradas en ambos grupos.

Tabla 6. Número de factores de riesgo en relación con resultados de la prueba de POTG (n = 235)

Cantidad total de Factores de Riesgo			POTG normal n = 186 (%)		POTG patológica n = 49 (%)	
N	n	%	n	%	n	%
1	128	54	123	66	5	10*
2	53	23	48	26	5	10*
3	38	16	14	7,5	24	49*
4	16	7	1	0,5	15	31*

(*) p = 0.001 Significación a favor de concentración de FR en pacientes con POTG patológica (pruebas de Mantel-Haenszel y exacta de Fisher).

Se observa que a medida que aumenta el número de factores de riesgo (de 1 hasta 4) la diferencia entre poblaciones POTG normal y patológica es mayor. La cantidad de gestantes con 3 y 4 factores de riesgo es mayor en el grupo POTG patológica.

Con los hallazgos de la fase 1, se imputaron los siguientes factores de riesgo: *IMC ≥ 27, DMG previa, edad ≥ 30 años*, *antecedentes familiares/SOP, macrosomía, multiparidad*. Tabla 7.

Tabla 7. Imputación de factores de riesgo después de la regresión logística multivariada

Factor de Riesgo	OR IC (95%)	p
IMC ≥ 27	3.12 (1.12-4.12)	0.0000
Antecedentes de DMG previa	3.07 (1.42-4.82)	0.0001
Edad ≥ 30 años	3.01 (1.96-4.86)	0.0002
Antecedentes Familiares de DM	2.69 (1.01-6.11)	0.0006
Macrosomía	1.67 (0.16-3.21)	0.0021
Multiparidad	1.42 (1.06-4.23)	0.2430
SOP	1.11 (0.96-2.98)	0.1450

La imputación y extracción, en dos pasos, de factores permite el análisis discriminante del valor probabilístico de cada uno de los factores según el peso de cada uno de ellos entre las pacientes con POTG patológica. Los dos últimos factores carecen de valor probabilística en esta población. El más importante es el factor *IMC ≥ 27* seguido de *antecedentes de DGM previa, edad ≥ 30 años y antecedentes familiares de DM.*

La tabla 8 muestra los factores de riesgo según su peso ponderado en la regresión logística para conformar el instrumento predictivo. Los factores antecedentes familiares y SOP se trataron juntos.

Tabla 8. Análisis de regresión logística. Ponderación de diferentes combinaciones de factores de riesgo.

IM ≥ 27	Antecedentes de DMG previa	Edad ≥ 30 años	SOP/ Antecedentes Familiares de DM	Nº FR	p
SI	SI	SI	SI	4	0,96
SI	NO	SI	SI	3	0,88
NO	SI	SI	SI	3	0,81
SI	SI	NO	SI	3	0,80
SI	SI	SI	NO	3	0,69
NO	NO	SI	SI	2	0,52
NO	NO	SI	SI	2	0,42
NO	SI	SI	NO	2	0,35
SI	NO	SI	NO	2	0,32
SI	SI	NO	NO	2	0,28
NO	NO	NO	SI	1	0,14
NO	NO	SI	NO	1	0,12
NO	SI	NO	NO	1	0,08
SI	NO	NO	NO	1	0,06
NO	NO	NO	NO	0	0,04

La ausencia de los 4 factores de riesgo, descarta probabilidad de DMG en 96% de casos; el 4% restante, es un valor límite, menor del margen de 5% fijado para esta investigación. La presencia de los cuatro factores actuando en conjunto, predice la probabilidad de DMG en 96% de situaciones. Como en la fase 2 no se registraron casos del factor *"mortalidad perinatal"* el mismo no pudo ser imputado, ni

usado para cálculos. Solamente se registró un caso de Síndrome de Ovario Poliquístico, que se utilizó para los cálculos -aunque el valor hallado fue inferior al obtenido en la fase retrospectiva- conjuntamente con el factor antecedentes familiares de DM.

Con los datos de las tablas 7 y 8 se validaron los cuatro primeros factores de riesgo, en la población analizada. Se obtuvo la validación epidemiológica que se describe en la tabla 9.

Tabla 9. Validación epidemiológica basada en la presencia de 4 factores de riesgo para diagnosticar DMG

Factor	RR	RA	S	E	VPP	VPN	RV +	p
IMC≥27	15	44	82	86	47	96	6	*
DMG previa	6	45	76	99	56	10	9	*
Edad≥ 30	5	20	25	66	25	94	3	*
Ant fam DM	3	12	78	48	19	93	2	*

(*)P < 0.00001 (prueba exacta de Fisher- prueba de Mc Nemar). RR= riesgo relativo; RA = riesgo atribuible; S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; RV+ = razón de verosimilitud positiva (*likelihood ratio*).

En todas las mediciones epidemiológicas se observa la preponderancia del factor *IMC ≥ 27*, aunque a nivel de paciente individual, pesa más el factor *antecedente de DMG previa*.

El ordenamiento de los mismos factores de predicción fue estudiado según la ausencia de todo factor de riesgo y de su combinación según coexistieran 1, 2, 3 y hasta 4 factores en conjunto. La presencia de los cuatro factores produjo un RR elevado con excelentes valores predictivos positivo y negativo y una razón de verosimilitud positiva de 9,3 sugiriendo que la paciente individual que cuenta con los 4 factores de riesgo operando conjuntamente, tiene un riesgo relativo de 9,3 veces de desarrollar DMG. Tabla 10.

Tabla 10. Validación del instrumento predictivo según existan o no FR aislados o en conjunto.

Total pacientes(389) N° FR	n	Sin DG 337	Con DG 52	RR (IC95%)	S	E	VPP	VPN	RV+	p
0	154	151	3	1 (0,9-2,12)	2	79	6	46	0.05	*
1	128	123	5	2,7 (1,5-6,7)	4	81	6	63	0,1	*
2	53	48	5	2,8 (1,5-6,8)	9	94	9,6	85	4,5	*
3	38	14	24	12 (6,16-16,1)	63	94	46	95	9	*
4	16	1	15	13 (5,12-18,1)	94	99	88	99	9,3	*

*p = 0.0001 (Pruebas exacta de Fisher y de Mantel-Haenszel). RR = riesgo relativo; S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo; RV+ =razón de verosimilitud positiva.

La figura 8 muestra la curva ROC para los valores de predicción, según la presencia de uno o más factores de riesgo analizados. Se muestra el ascenso del VPP a medida que se agregan factores de riesgo sucesivamente. El VPN mantiene su valor.

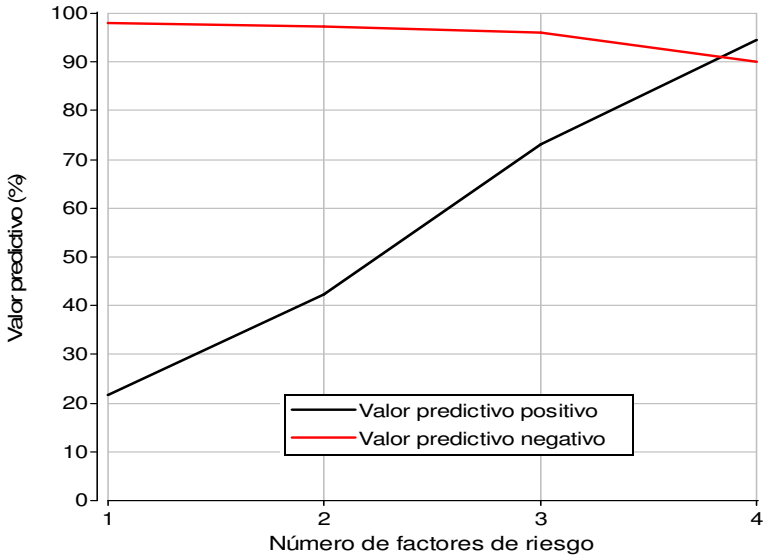

Figura 8. Curva ROC (*receiver operator curve*) con ilustración de ambos valores predictivos positivo y negativo.

La figura 9 muestra el incremento de las relaciones entre sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo según aumenta el número de factores de riesgo.

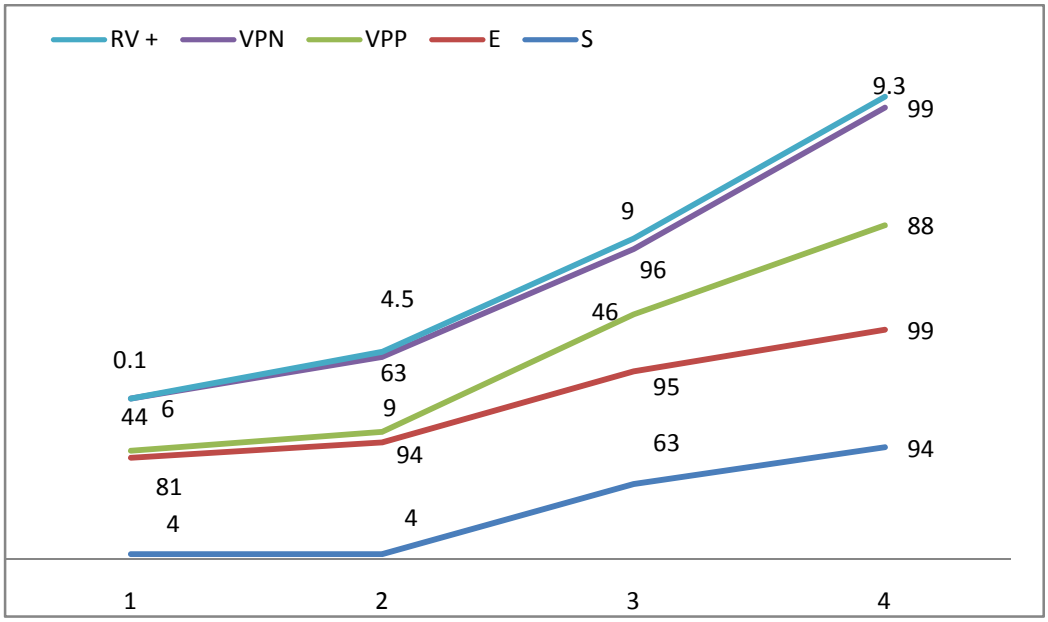

Figura 9. Relaciones entre las variables de predicción y número de FR. S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

De las 337 gestantes cuya POTG fue normal, 27 tuvieron sus hijos en otras instituciones. Los nacimientos de las 310 restantes, sí ocurrieron en el HMP. Entre estas gestantes, 140 (45%) no tuvieron factores de riesgo; las otras 170 (55%) tuvieron de 1 hasta 4 factores. Los resultados perinatales se muestran, en formato general, en la tabla 11.

Tabla 11. Valor de los Resultados Perinatales según existan o no factores de riesgo (n = 310)

Total n = 310	Forma terminación				Edad gestacional				peso al nacer			
Condición	cesárea	%	PV	%	pret.	%	term	%	GEG	%	AEG	%
Sin FR (n=140)	53	38	87	62	9	6	131	94	5	4	135	96
Con FR (n= 170)	68	40	102	60	9	5	161	95	31	18	139	82*

*p = 0.00001; RR = 6 (2.27-12,78) nacimientos GEG versus normales- GEG = grande para edad gestacional; pret = pretérmino; termino; AEG = apropiado para edad gestacional.

La cantidad de factores de riesgo en las 170 pacientes que los tuvieron, se muestra en la tabla 12. Más de la mitad de gestantes tuvieron un solo factor; casi un tercio tuvo dos factores, mientras que la coexistencia de tres y cuatro factores ocurrió con ínfima frecuencia. Tabla 12.

Tabla 12. Cantidad y porcentaje de factores de riesgo en gestantes con POTG en valores normales.

Cantidad de Factores	n	Porcentaje
1	110	64,7
2	46	27,1
3	3	7,6
4	1	0,6

En esta población con POTG normal no hubo diferencias significativas entre ausencia y presencia de FR, debido a la escasez de pacientes con 3 y 4 FR y la predominancia de 1 o 2 FR, a diferencia del grupo con POTG patológica.

De las 170 gestantes con FR, 68 (40%) tuvieron cesáreas y 102 (60%) parto vaginal. De las pacientes con cesárea, 64 (94%) tuvieron 3 FR en forma aislada o conjunta: *IMC ≥ 27; edad ≥ 30 años, y antecedentes familiares de DM*. Sensibilidad: 95%, especificidad: 7%, pero sin diferencias significativas.

Entre las 170 embarazadas con FR, nacieron 31 (18%) neonatos grandes para la edad gestacional en oposición a 5/140 (3,5%) entre pacientes sin factores. RR = 6 (2,27-12,78); p = 0.00001.

Analizados en forma *aislada*, los factores de riesgo predominantes produjeron los siguientes resultados. El factor *edad ≥ 30 años*, se asoció a una mayor tasa de cesáreas (p = 0.004) con un VPN = 71%; la misma situación ocurrió en caso de nacimientos pretérmino (p = 0.003) y VPN = 71%; no hubo asociación alguna con recién nacidos grandes para la edad gestacional.

El factor *antecedentes familiares de DM* se asoció con un mayor riesgo de peso de nacimiento elevado, RR = 5 (3.18-20.37), p = 0.0001; VPN = 87%; no tuvo asociación significativa con nacimientos pretérmino ni con mayor tasa de cesáreas.

El factor *IMC ≥ 27* mostró mayor riesgo RR = 6 (2,6-10,1) de peso elevado al nacer (p = 0.0001) y un VPN = 87% sin asociaciones con nacimientos pretérmino ni con mayor tasa de cesáreas.

En el análisis de 2 factores asociados se encontró que los factores *antecedentes familiares* más *IMC≥ 27kg/m^2,* constituyeron una asociación predictiva positiva (55%) y negativa (78%) con un RR = 4 (1,05-6,10; p= 0.002) para el nacimiento de peso elevado; de manera similar se comportó la asociación entre

edad ≥ 30 años con *IMC ≥ 27* obteniéndose un valor predictivo positivo (55%) y valor predictivo negativo (10%), (RR = 5 (1,16-9,44), p = 0.002); ninguna de estas asociaciones fue predictora de cesáreas o nacimientos pretérmino. En el caso de tres factores de riesgo, la asociación *edad ≥ 30 años, IMC ≥ 27* y *antecedentes familiares de DM* fue la mejor predictora positiva (55%) y negativa (82%) RR = 3 (1,14-6,82- p = 0.0003), tanto del mayor índice de cesáreas como de nacidos grandes para la edad gestacional.

Este resultado se asocia a un efecto predictivo de los 3 FR mencionados antes: *IMC ≥ 27; edad ≥ 30 años,* y *antecedentes familiares de DM*, con sensibilidad = 80% y especificidad = 47%, sugiriendo un tamaño del efecto predictivo importante para dichos factores de riesgo actuando en conjunto.

Los 3 factores de riesgo más el factor *multiparidad* en forma conjunta, comparados con los índices de cesárea, pretérmino y alto peso de nacimiento, entre las mujeres sin factores de riesgo produjeron asociaciones significativas. Tabla 13.

Tabla 13. Predicción de los riesgos en presencia de los cuatro factores de riesgo en su conjunto.

FR		SI		NO		VPP	VPN	RR(IC95%)	p
Efecto	n	n	(%)	n	(%)				
Cesárea	121	68	(40)	53	(38)	37%	62%	1,3(1,1-4,2)	*
Pretérm	18	9	(5)	9	(5)	12%	62%	1,7(1,1-4,2)	*
GEG	36	31	(21)	5	(2)	16%	98%	5,5(1,8-10)	*

GEG = grande para edad gestacional; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo. FR = factores de riesgo. RR = riesgo relativo + intervalo de confianza al 95%; * = p <0,002

DISCUSION

El uso de factores de riesgo probablemente sea tan antiguo como la medicina, si se tiene en cuenta que Hipócrates [4] ya mencionaba algunos (designándolos como "propicios") para evitar o contraer cierto "males".

Sin embargo, su entrada en el léxico de la medicina moderna ocurre recién en las postrimerías de los años 40 y principios de la década del 50, con el devenir de los tres grandes estudios epidemiológicos de entonces: el de Framingham, [73] sobre las enfermedades cardiovasculares relacionados a diferentes estilos de vida; y el de Oschner [74] junto al de Doll y Hill [75] ambos sobre el hábito de fumar y su relación con el cáncer de pulmón.

Para los estudiosos del tema, la denominación "*factores de riesgo*" llegó para reemplazar definitivamente a la más antigua de "factores predisponentes", desde el estudio de Framingham, y como tal se ha mantenido hasta hoy. No parece extraño entonces que Moss y Mulholland [6, 8, 76] publicaran el primer trabajo sobre factores de riesgo y diabetes del embarazo, ni que Joslin, a fines de los años 40, sostuviera que el *estilo de vida* (¿factores de riesgo?) era indispensable para explicar la enfermedad.

Aunque su uso se ha generalizado en la práctica médica habitual, debe ejercitarse cierta cautela en su aplicación ya que estos factores no siempre deben ser ni muy específicos ni tan sensibles, como sugiere Boyko, [77] y debe recordarse que los mismos pueden predecir la presencia, o validar la ausencia de enfermedad, sumados a otros métodos de diagnóstico. También sugiere este autor tomar precauciones cuando los factores de riesgo a emplear no hayan sido adecuadamente validados.

Si bien su empleo se ha extendido, debe recordarse que los factores de riesgo no siempre constituyen -*per se*- enfermedad alguna, sino que sugieren una menor o mayor predisposición a desarrollarla. Además, para una cierta enfermedad, los factores de riesgo aumentan o disminuyen con el tiempo, y también con la aparición de nuevas metodologías diagnósticas. En el caso de la DMG, la *edad* materna más avanzada, no figuraba en los estudios primigenios puesto que por entonces, difícilmente las gestaciones tuviesen lugar después de los 35 años, hecho muy frecuente en la actualidad. Otro ejemplo: los hábitos alimentarios actuales han devenido en un aumento de la obesidad y por consiguiente del IMC

lo que condiciona el escenario para una mayor frecuencia de DM Tipo 2 y de DMG. Por último, la etnicidad de las personas es hoy un factor de riesgo adicional puesto que cada población estará más o menos expuesta a diferentes factores de riesgo.

Los *antecedentes de DMG previa*, revisten ahora mayor interés, ya que hasta los años 50, era poco probable que una misma mujer pudiera lograr varios embarazos exitosos siendo diabética. Los conocimientos actuales han provocado un retroceso en las cifras generales en el factor *mortalidad* materna y neonatal, por lo que es posible que este factor comience a jugar un papel cada vez menor.

La epidemiología de la DMG muestra que en la primera fase del presente estudio, y luego de haber descartado 31 mujeres con hiperglucemia en ayunas, de las 792 pacientes analizadas, 72 tenían POTG patológica. Esta frecuencia corresponde al 9,09%; en cambio, en la segunda fase del estudio, llevada a cabo dos años después, se encontraron 52 casos de POTG patológica entre 389 gestantes correspondiendo una incidencia de 13,36%; este aumento de 4,5 puntos en un periodo de tiempo relativamente corto, es compatible con lo sostenido por otros autores. [22-25,27-29]

En la investigación presentada en esta Tesis, se analizó primero una serie de factores de riesgo en pacientes que ya tenían realizada la POTG. Aunque con las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, se logró caracterizar numerosos factores, cada uno con diferentes frecuencias. Los factores de riesgo estaban presentes en 627 (79%) del total de esta población.

El más común fue la presencia de *antecedentes familiares de diabetes* en parientes de primer grado, presente en 62% de pacientes con POTG normal y en el 72% de las que tuvieron POTG patológica. En la fase prospectiva, sobre 52 pacientes cuya POTG fue patológica, 39 (75%) tenían presente este factor.

El estudio de Etchegoyen[78] y colaboradores, realizado en 2000 sobre 400 gestantes de la provincia de Buenos Aires de las que 200 tenían diagnóstico confirmado de DMG, y las otras 200 sirvieron como controles, se señala que este factor, segundo en frecuencia después de obesidad, no se asociaba fuertemente con la presencia de DMG. En otro estudio desarrollado en la provincia de Santa Cruz entre 2006 y 2010, Pfeiffer[79] encuentra que este factor ocupa el quinto lugar, siendo la *multiparidad*

el factor principal. En ese estudio, los autores describen 215 pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales entre 9505 pacientes totales asistidas en ese periodo. La baja incidencia (2,6%) y la diferente metodología empleada con respecto al estudio de Etchegoyen[78] sugieren una diferencia significativa en las poblaciones entre ambos estudios. En La Plata, MacCarthy[20] no obtiene valores significativos para este factor en una población de 1702 gestantes. En la ciudad de Medellín (Colombia, Campo-Campo[80] encuentra a este factor como responsable de un riesgo de 3,5 para predecir el desarrollo de la DMG entre sus pacientes.

El factor *IMC ≥ 27 kg/m²* es, en la presente investigación, y en forma individual, el mejor predictor diagnóstico. El valor usado en esta investigación se corresponde con el aconsejado por ALAD en 2008[15] modificado a 30 kg/m² modificado posteriormente.[21] En la Fase 1 alcanza una frecuencia de 299 (41,5%) entre las gestantes con POTG normal. El mismos factor está presente en 62 (86%) de gestantes con POTG patológica. Aunque la muestra es retrospectiva y proviene de un hospital de referencia, ambos datos ponen de relieve la magnitud del problema de la obesidad. Este factor es el más importante en la regresión logística pues su OR típico es 2,90 con muy alto valor de significación (p = 0.0001). Si se le combina con otros factores no sólo no pierde su valor individual sino que también aumenta el del conjunto. En el análisis prospectivo de la Fase 2, obtiene el mejor OR típico (3,71) y el mejor valor de significación (p = 0.0000). Desde el punto de vista epidemiológico su riesgo relativo es 15, con el más alto valor de sensibilidad y especificidad, y un valor predictivo negativo de 96; su razón de verosimilitud (aplicable a la paciente individual) es 6.

Datos similares ofrece Ramos-Leví [81] en una población española.Campo-Campo[80] considera a este factor como el más importante en su serie. Capula y colaboradores[81] trabajando con una población de gestantes del sur de Italia también destaca a este factor como el más importante, como halla Göbl en una población vienesa.

En La Plata, Etchegoyen[78] y su grupo, reportan que el IMC elevado es el más importante en su serie. MacCarthy,[20] en la suya, publicada diez años después que la de Etchegoyen pero estudiada también en La Plata, ya lo cita en primer lugar sobre todo en gestantes multíparas.[20] En la serie de Pfeiffer, [79] en cambio, en la provincia de Santa Cruz (Río Gallegos), ocupa el tercer lugar.

Según Dong[84] la rápida occidentalización de la dieta y hábitos actuales, permiten que este factor sea el mejor predictor de DMG para las gestantes de China continental.

En un estudio muy particular llevado a cabo en la ciudad de Adelaida (Australia), Ke y sus colaboradores[85] dividieron a un total de 1030 embarazadas según su IMC, desde los 25 kg/m^2 sucesivamente. La tasa de DMG encontrada fue 7,6% en mujeres con IMC en el rango normal, 13,42% si el IMC llegaba hasta 30 kg/m^2 y 20% si el IMC superaba ese valor. El riesgo relativo de cesáreas fue 1,27 (1,07-1,50; $p < 0.006$) y el de neonatos GEG fue 1,38 (1,07-1,77; $p = 0.01$).

Xu y colaboradores[86] publican un extenso trabajo de revisión señalando que el progresivo aumento del IMC es el factor más importante para explicar que la tasa actual de DMG varíe entre 9% y 23% en gestantes que habitan los grandes centros urbanos de China continental.

Otro estudio de interés es el de Hedderson[87] porque sobre una población de California del Norte, heterogénea y multiétnica pero asistida en el centro Kaiser-Permanente se comparan 345 gestantes con DMG versus 800 embarazadas sin DMG ni prediabetes (elegidas al azar) que se asistieron en el mismo centro. Luego de ajustar por paridad, edad y etnia, el IMC elevado fue el indicador que mejor predijo la DMG y los resultados perinatales adversos.

El estudio de Kim y colaboradores[87] se basa en el análisis de todos los nacimientos ocurridos en el estado de Florida (Estados Unidos) con una composición multiétnica, durante los años 2004-2008. Sobre este total de nacimientos (n = 820,943) seleccionaron los neonatos GEG. La incidencia de estos recién nacidos fue 5,7% en gestantes con IMC normal, pero de 25% en madres cuyo IMC ≥ 27 kg/m^2.

Con los datos de estos estudios realizados en grandes poblaciones, resulta creíble entonces el valor del IMC encontrado en la población de esta Tesis, a pesar de su *n* más reducido, lo que pone de relieve la gran capacidad discriminante que el IMC posee como predictor de DMG, tanto en forma aislada, como también asociado a otros predictores.

En el caso del factor *edad ≥ 30 años* es importante considerar diferentes aspectos y connotaciones. Debe aceptarse que el mismo es un factor que puede considerarse “nuevo” ya que en los

estudios sobre diabéticas embarazadas realizados desde 1950 hasta 1980 inclusive, nunca fue considerado como de interés particular. Como se ha explicado antes, en esas décadas era infrecuente que las mujeres considerasen el embarazo después de esa edad. Hoy, por el contrario la mayor inserción laboral y la consecución de proyectos de desarrollo personal permiten a la mujer contemporánea posponer el embarazo hasta esa edad o más. Esto explica que Moss y Mullholand[76] en su trabajo, (putativamente considerado el primero en hablar de factores de riesgo en DMG) no lo tuvieran en cuenta. Los avances logrados actualmente por las técnicas de fertilización asistida, han creado un subgrupo de mujeres que pueden embarazarse aún en edades más tardías.

Pero debe quedar claro que para este factor todavía existe un marco de referencia que hace a la diversidad cultural: no toda mujer en todas las sociedades ni comunidades geográficas tiene accesibilidad a estas tecnologías. Aún en Occidente, los pueblos originarios y pobres no pueden esperar que el acceso a estas nuevas formas de engendrar progenie esté a su disposición, como lo está para la mujer de diferente nivel socio-económico-cultural. Por otra parte, y siguiendo patrones culturales diferentes, en muchas etnias la mujer debe engendrar precozmente, a edades muy jóvenes, como parte de ritos de pasaje pertenecientes a esas culturas y que todavía hoy se mantienen.

Sería éticamente imposible realizar estudios de esta clase. Sin embargo, la situación de China continental ha resuelto este dilema, y en forma ingeniosa los investigadores chinos ponen a disposición una interesantísima experiencia. Dong[84] y Xu[86] relatan en sus trabajos que la mayoría de mujeres chinas dejaron de engendrar una vez obtenido el único descendiente permitido por ley. Las edades promedio por entonces oscilaban entre 25 y 27 años. Hace doce años la ley fue revocada permitiendo un embarazo adicional. Muchas parejas hicieron uso de esta nueva oportunidad concibiendo un segundo descendiente. Este es el hecho que permitió a los investigadores estudiar el efecto de la edad. Dong[84] estudia una gran cohorte y después de ajustar variables y cofactores como IMC y antecedentes familiares de DM pudieron aislar la importante magnitud del efecto que la edad ≥ de 30 años ejerce sobre la aparición de la DMG. Por supuesto que la experiencia china no puede extrapolarse fácilmente a otras poblaciones.

Para estos investigadores la explicación surge del hecho que primero aparecieron en la cultura china ciertos factores de confusión como las nuevas dietas y hábitos alimentarios, luego el aumento del

peso corporal seguido de la obesidad y la hipertensión arterial. Al permitirse un segundo descendiente, Dong[84] y Xu[86] tuvieron la oportunidad de controlar los cofactores mencionados y aislar el efecto significativo de la edad ≥ 30 años.

En la Fase 1 del presente trabajo, este factor se encuentra en 33,7% de gestantes con POTG normal y en 86% con POTG patológica. El OR típico fue 2,85 ($p = 0.0001$) lo que le permite ocupar el segundo lugar en la escala predictiva después el IMC.

En la Fase 2 (prospectiva) queda en tercer lugar después de *IMC ≥ 27 kg/m²* y *antecedentes familiares de DM.* Cabe recordar que en ambas fases del estudio la edad de las gestantes fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con POTG patológica. Su OR típico (3,01) es significativo ($p = 0.0002$), pero en la validación epidemiológica su valor predictivo negativo (94%) se aproxima estrechamente al del IMC ≥ 27 kg/m².

Etchegoyen[78] lo ubica en segundo lugar después del IMC (OR = 2,01) en tanto que MacCarthy[20] le asigna un OR típico de 2,08 y $p = 0.001$. Cabe notar que en los años en que estos trabajos se realizaron, las opciones de fertilización asistida eran escasas. Pfeiffer[79] en su serie lo considera segundo en importancia, después de la *multiparidad*. La influencia de la edad ≥ 30 años a lo largo de las últimas décadas y de diferentes poblaciones y culturas ha sido reseñada en detalle en el extenso trabajo de Hunt y Schuller.[89]

Otros investigadores han señalado la gran magnitud del efecto de este factor, después de haber ajustado las diferentes variables de confusión.[80-89]

El factor *antecedente de macrosomía fetal*, aunque cuarto en orden de frecuencia relativa en la Fase 1 y frecuente en la Fase 2, careció de todo valor predictivo. En la serie de MacCarthy[20] alcanzó un valor límite de significación ($p = 0.05$). En las series de Etchegoyen[78] y de Pfeiffer[79] no reviste valor predictivo. Pero sí lo tiene en la serie colombiana de Campo-Campo.[80]

El factor de riesgo *multiparidad* es el más importante en la población de la Provincia de Santa Cruz, según Pfeiffer[79] y adquiere interés como asociado a otros factores en la población analizada por

MacCarthy.[20] No ocurre lo mismo con la serie de Etchegoyen[78], aunque es importante entre los pacientes estudiados por Campo-Campo.[80]

En esta Tesis fue el menos frecuente en la Fase 1, escaso en la Fase 2 y sin valor predictivo importante. Hunt y Schuller[89] sugieren que este factor puede relacionarse con la edad de las pacientes en tanto y en cuanto la multiparidad solo puede darse en mujeres que han tenido más de 4 hijos. Sin embargo la serie de Pfeiifer[79] demuestra que en Santa Cruz este factor fue el más frecuente, independientemente de la edad de las embarazadas en estudio. Empero, esta autora encuentra 106 pacientes con edades ≥ 30 años y 176 con multiparidad, aunque no analiza la posible interrelación entre ambos subgrupos.

Kahn[90] en su serie de pacientes en la ciudad de Peshawar (Pakistán) estudia 103 gestantes con DGM y 97 controles sin DMG y encuentra como primer indicador a la edad de más de 30 años, seguido del aumento del IMC y recién la multiparidad. Esta comunicación pone de relieve el cuidado necesario a tener cuando se interpretan resultados obtenidos en diferentes países y etnias.

Schwartz[91] en Israel, estudia una cohorte de 788 gestantes con DMG obtenida entre 1991- 2012. La multiparidad fue el factor más importante, seguido del aumento del IMC. El autor revela además, que los intervalos inter genésicos fueron más breves que en pacientes sin DGM ($p = 0.0004$).

En el trabajo de Huillca-Briceño[92] publicado en 2016, la autora indica que en Perú 7% de la población general tiene DM y 4% de todos los embarazos se complican con DGM. Estudiando 84 casos y 336 controles, demuestra que la multiparidad es el mejor predictor de DMG, y que su presencia triplica el riesgo de desarrollarla.

Seghieri y colaboradores,[93] mencionan que existe una asociación entre paridad y DMG, pero que esta asociación también se vincula al sobrepeso pregestacional y la ganancia excesiva de éste progresivamente en cada gestación.

Por otra parte, Anna y colaboradores [94] en un estudio realizado en Australia, revisa casos desde 1995 hasta 2005 encontrando que la multiparidad es un factor protector para la DMG. Además, se menciona que este efecto protector aumenta con el número de hijos que tiene la madre.

A pesar de los datos de Huillca-Briceño resulta curioso que Ylave,[95] en su población hospitalaria peruana, no atribuya valor predictivo alguno a la multiparidad.

Kazi[96] reporta casos del hospital universitario de la ciudad de Karachi (Pakistán) donde la multiparidad también aparece como el factor de mayor capacidad predictiva, coincidiendo con Kahn.[90] Ambas comunicaciones revelan la dificultad de estudiar factores de riesgo relacionados o asociados con DGM sin tener en cuenta las variaciones biológicas poblacionales y las etnias de donde provienen.

El factor *antecedente de mortalidad fetal* presentó, en esta población, muy bajas frecuencias en pacientes de Fase 1, tanto con POTG normal como patológica, sin alcanzar valor predictivo alguno. Idéntica situación se dio entre las pacientes estudiadas en Fase 2. La bibliografía anterior[97,98] lo consideraba como importante. Los estudios actuales, y de diferentes países demuestran que los avances en el cuidado integral de estas pacientes ha reducido significativamente el papel que este factor desempeñaba anteriormente.[99-101] Similares situaciones surgen de los trabajos de Etchegoyen[78] MacCarthy[20] y Pfeiffer[79] en nuestro país.

El factor *antecedente de DM*G *previa* merece un análisis más detallado. En la fase 1 de este trabajo, su frecuencia fue baja debido a las pocas pacientes que lo presentaron: 31 (4,3%) con POTG normal y 4 (5,5%) con POTG patológica. Aún así alcanzó un valor predictivo elevado en la regresión logística (OR típico = 2,95; p = 0.01). En la fase 2 o prospectiva, el OR fue 3,07 (p = 0.0001) situándose segundo después del factor IMC ≥ 27 kg/m^2. En la validación epidemiológica presenta un riesgo relativo de 6, sensibilidad de 76%, especificidad de 99%, valor predictivo positivo 56% y una razón de verosimilitud positiva de 9 que es la más elevada entre todos los factores analizados. Este último dato es de sumo valor ya que es aplicable directamente a una paciente individual y coincide con el análisis de recurrencia de DMG realizado por Schwartz[91]que afirma que este antecedente es el más importante en la predicción de recurrencia de DMG. En la población analizada por Pfeiffer[79] se lo contabiliza en tercer

lugar después de multiparidad y del aumento del IMC. En la serie de Etchegoyen[78] en cambio, ocupa en este caso el segundo lugar -después del aumento del IMC- en cuanto a capacidad predictiva (OR típico 6,42; p <0.002) a pesar de su baja frecuencia. Algo similar ocurre en la población descripta por MacCarthy[20] y su grupo, donde este factor (también de baja frecuencia) adquiere la mayor capacidad predictiva en la regresión logística empleada por los autores (OR típico 7,59; p < 0.0001). En este punto las poblaciones mencionadas se hacen comparables con la presentada aquí, ya que la capacidad predictiva específica de este factor es muy importante. Sin embargo la baja frecuencia del mismo lo sitúa en diferentes posiciones, sobretodo debajo del aumento del IMC el cual adquiere cada vez mayor frecuencia relativa en casi todas las series, con excepción de la de la provincia de Santa Cruz, en la que ocupa el tercer lugar en frecuencia, aunque no se ofrecen datos sobre su capacidad predictiva. [79]

En otros países, este indicador casi siempre aparece en segundo lugar después del IMC elevado, como lo plantean Ramos-Leví [81] en España y Capula[82] en Italia. Göbl[83] en Austria en cambio, lo cita en primer lugar como indicador predictivo (OR típico 3,64; p = 0.001) seguido de etnia de riesgo y recién de sobrepeso/obesidad. En Colombia, Campo-Campo[80] lo cita como el más importante en términos de predicción y su OR típico fue 16,6 estableciéndose como el mejor factor discriminante para predecir DMG.

En Corea del Sur Kwak[102] y colaboradores señalan que en esa población, el riesgo de repetición de la DMG es 45% después de un primer episodio, superando ampliamente a otros indicadores como edad y sobrepeso. Getahun[103]en California, encuentra en una población asistida en el sistema de salud de Kaiser-Permanente, el riesgo de DMG en nulíparas es 4% pero alcanza al 43% en secundíparas que ya hayan tenido ese diagnóstico. Aunque la población estudiada es diferente a la de Kwak[102] y multiétnica, sorprende como ambos resultados tienden a coincidir.

Si bien la población sud coreana no es comparable a la de Córdoba, sí lo es el grupo de pacientes de California por su raíces europea, hispánica, latina, afro y oriental. Luego, puede inferirse que los riesgos de desarrollar DMG en la población local serían similares.

Salzberg[21] y colaboradores han planteado ya cifras similares para la población argentina. El pronóstico de recurrencia es levemente inferior para la Asociación Americana de Diabetes[22] y mayor para la OMS[23] que presenta sus cifras ajustadas a variaciones biológicas étnicas y poblacionales. Los datos de Moyer[24] tienden a coincidir con las cifras brindadas por la OMS.

Según Boyko[77] un factor de riesgo puede operar indirectamente como asociado. Tal es el caso del sobrepeso/obesidad (aumento del IMC), edad avanzada, presencia de DM en familiares de primer grado, etc. Pero son forzosos aquellos que “transcriben" el evento. Esto se ejemplifica de la siguiente manera: cuando la DMG se confirma en un embarazo, no se necesita de otro antecedente para predecir su recurrencia. El problema es que cuando la frecuencia es baja en una población dada, identificar a la gestante (carente de todo factor de riesgo) que puede desarrollar DMG antes que el evento se produzca es más difícil. En otras palabras, el factor *antecedente de DMG* es el mejor predictor de recurrencia, pero se requiere que el daño ya haya ocurrido al menos una vez.

El factor *síndrome de ovario poliquístico (SOP)* es un predictor independiente de mucho valor (OR = 3,5) pero se ve muy limitado por la baja frecuencia que muestra en la población de Fase 1 y también en la de Fase 2. La baja frecuencia general de SOP dificulta su expresión más generalizada en las escalas de riesgo para DMG aún a nivel internacional.

El elegante estudio de Wang[104] y colaboradores, realizado en China y publicado en 2013, ofrece una gran ventana de oportunidad para explorar esta asociación basándose en grandes números de pacientes. Los autores detectaron la presencia de SOP en 220 mujeres no grávidas. Las siguieron en el mismo hospital universitario hasta que concibieran espontáneamente (45%) o por estimulación ovárica inducida (25%) o bien por técnicas de fertilización asistida (30%). Compararon a estas mujeres con 594 embarazadas sin SOP, asistidas en el mismo hospital universitario de Sun Yat-sen y elegidas al azar usando una tabla de números aleatorios. Tanto las mujeres con SOP como las del grupo control tenían menos de 30 años, IMC < 24 kg/m2, no padecían hipertensión arterial previa ni tampoco inducida por el embarazo y consumían una dieta convencional china, a diferencia de lo que sucede en otros conglomerados urbanos de ese país donde la occidentalización de los hábitos alimenticios es muy visible.

Sus hallazgos son sorprendentes: la incidencia de DMG en el grupo control fue 14,3%; mientras que en las mujeres con SOP ascendió a 51% OR = 3,3; (IC 95% 2,0-5,4); ($p < 0.001$) pero independientemente de la forma de concebir, de la edad y del IMC. Notaron también un leve aumento de la frecuencia de neonatos GEG en el grupo SOP con gestación natural que para los otros dos subgrupos pero sin significación estadística.

Cuatro datos emergen de la atenta lectura de este trabajo cuidadosamente diseñado: primero, la frecuencia de DMG (14,3%) en esa comunidad china es similar a la encontrada (13,36%) en la Fase 2 del presente estudio, a pesar de las diferencias etnográficas entre ambas poblaciones.

En segundo término, no debería sorprender la cantidad de casos de SOP ya que a medida que la ciencia médica china avanza hacia el modelo occidental, se descubrirán más casos de enfermedades de baja frecuencia en otras partes del mundo, pero elevadas en China, por el sólo privilegio de ser todavía el país más densamente poblado del orbe.

Tercero y aún más importante, del análisis de los resultados de este trabajo puede inferirse que una mujer con diagnóstico confirmado de SOP, nulípara, con peso normal, edad inferior a 30 años, normotensa y hasta con glucemias previas en rangos normales, al decidir embarazarse, sea en forma natural, o por estimulación ovárica, o por fertilización asistida, presenta -de suyo- 3,5 veces mayor probabilidad de desarrollar DMG.

Cuarto, la capacidad predictiva de este factor es notable por la similitud de sus parámetros estadísticos. En la población de esta Tesis, se registran 34 casos de SOP sobre 792 pacientes de Fase 1 lo que representa 4,29%; un solo caso se registró en la Fase 2 sobre 389 gestantes (0,25%). En la serie china, la incidencia de SOP es 27% pero el OR individual obtenido en esta Tesis para el factor SOP fue 3,72 con un IC 95% = 1,46-7,07; los autores chinos describen un OR = 3,5 con un IC 95% muy similar: (2,0-5,4) pero donde la diferencia en el número de casos se torna evidente, es en los niveles de significación obtenidos: ($p = 0,0058$) para esta Tesis y ($p < 0,001$) para los autores chinos.

De estos datos se deduce que la sola presencia de SOP en una futura gestante, conlleva implícita una probabilidad casi 4 veces superior de desarrollar DMG, aún en ausencia de cualquier otro factor de riesgo.

La experiencia de Ashrafi[105] y su grupo, en Irán, es diferente ya que los autores estudian las cifras de DMG en 234 mujeres con SOP que conciben mediante fertilizaciones asistidas; ese grupo es comparado con mujeres sin SOP que conciben espontáneamente, pero lo novedoso del diseño es la presencia de un tercer grupo de pacientes sin SOP que conciben mediante técnicas de fertilización.

Sus hallazgos son más que importantes porque la incidencia de DMG fue 44,4% entre mujeres con SOP que recurrieron a diferentes técnicas de fertilización; entre mujeres sin SOP que concibieron espontáneamente la DMG afectó al 7,3% de pacientes. La sorpresa para los autores fue la incidencia de DMG en mujeres sin SOP ni otros factores de riesgo convencionales, que recurrieron a la fertilización asistida: 29,9%; de verificarse este hallazgo en otros estudios, las técnicas de fertilización asistida ejercerían *per se* un efecto predisponente al desarrollo de DMG en mujeres sin SOP.

En Turquía, en 2017 Duz[106] y colaboradores, estudiaron a un gran grupo de mujeres con SOP durante el embarazo, dividiéndolas en dos subgrupos según desarrollaran o no DMG. Comparando ambos subgrupos encuentran que los únicos factores predisponentes para el desarrollo de DMG fueron el IMC elevado y un valor > 150 mg /dl (8,33 mmol7l) en la glucemia de las dos horas en POTG con 75 mg.

En su publicación de 2015, Pan[107] y colaboradores estudiaron 7620 mujeres con SOP de las cuales 3109 (42%) se embarazaron. De ese total desarrollaron DMG 20,46% mientras que entre los controles sin SOP la incidencia fue 10,54% ($p < 0.0001$). Este trabajo fue realizado en Taiwán donde existe una base nacional de datos. Esta cantidad de casos de SOP fue registrada entre 2008 y 2012. La separación política de los dos países chinos involucra también una profunda separación cultural. Sin embargo, las cifras de DMG en el grupo control son levemente inferiores al 14% propuesta por Wang[104] para China continental.

Lo destacado del estudio de Pan es que solamente 20,46% de gestantes con SOP desarrollaron DMG, cifra ésta que representa la mitad de casos descriptos en los estudios antes reportados. [104-106]

El estudio taiwanés se aventura a calcular la prevalencia de SOP en ese país estimándola entre 10% y 14% de todas las mujeres en edad reproductora. Este dato no figura en el estudio de Wang[104]para China continental ni tampoco en las comunicaciones iraní [105] y turca.[106]

En un grupo de pacientes con SOP estudiado en la ciudad Monterrey (México), Vázquez[108] y sus colaboradores detectan 65% de DMG, dato que contrasta con el 26% encontrado por Reyes[109] en la misma región. La incidencia de DMG en ausencia de SOP es 9,6% para ambos autores.

En Argentina el ya citado estudio de Pfeifer[79] y colaboradores en la provincia de Santa Cruz, incluye 215 gestantes entre las que se detectó un solo caso (0,46%) de SOP. El factor no aparece registrado en la serie de Etchegoyen.[78] Tampoco en el estudio de MacCarthy[20] con una población más grande que los dos anteriores. Se desconoce la prevalencia general del SOP en Argentina, aunque se lo define como el más común de los trastornos en mujeres de edad fértil. Se coincide que su prevalencia sería comparable con las cifras internacionales que varían entre 5% y 14%, según el estudio cordobés de Fux[110] y colaboradores. Datos similares ofrece la revisión chilena de Sir-Petermann.[111]

Es posible que la prevalencia de SOP sea mayor en países asiáticos como Chinal[104] y Taiwán [107] y en países de oriente medio como Irán[105] y Turquía.[106] Más allá de estas consideraciones geográficas y etnográficas, las comunicaciones citadas, sugieren que el SOP puede aumentar desde 2 hasta 3,5 veces la frecuencia de DMG, por lo que debe ser tenido muy en cuenta en la confección de escalas de predicción de riesgo, sobretodo en poblaciones donde su prevalencia sea elevada.

Aparte de los diferentes factores de riesgo arriba mencionados, existen “marcadores subrogantes" (*surrogate markers*) derivados de pruebas de laboratorios que miden alteraciones bioquímicas surgidas en el seno del proceso fisiopatológico que subyace a la aparición de la DMG.

Desde ese punto de vista, puede considerarse a la DMG como similar a la DM tipo 2, ya que ambas se caracterizan por aumento de la resistencia a la insulina en conjunto con la reducción de su secreción. [112]

Sin embargo subsisten todavía demasiados interrogantes en la comprensión de las interacciones gene-ambiente, y de mecanismos relacionados o intermedios que pueden contribuir a la ocurrencia de DMG, independientemente de la acción de los clásicos factores de riesgo estudiados.[113, 114]

El impresionante avance actual de la genética ha dado origen a la llamada "genómica" (del inglés *genomics*), pero también los estudios metabólicos basados en nanotecnología sirven para proveer de marcadores genómicos; ergo, la conjunción inglesa de genomics y metabolismo intermedio ha resultado en la contracción gramatical "*metabolomics"*, traducible como "metabolómica", y que es, junto al estudio del microbioma, el derrotero por el que habrá de pasar el nuevo conocimiento médico.

La "metabolómica" involucra el desarrollo de perfiles de un amplio rango de metabolitos endógenos y exógenos de muy bajo peso molecular (< 1kDa) como son los lípidos, amino ácidos y ácidos orgánicos que representan la función celular a nivel de la frontera o intersección entre genes y ambiente.[115]

Aunque la metabolómica ha producido información importante sobre factores de riesgo, y mecanismos patogénicos en la DM tipo 2, poco se ha publicado sobre la DMG. Una de estas publicaciones recientes (2014) producida por Scholtens[116] y colaboradores, se ha concentrado en las alteraciones metabólicas de las madres con hiperglucemia.

Sachse[117] y su grupo investigaron los cambios metabólicos urinarios en una gran población multiétnica de mujeres con DMG durante y después de finalizada la gestación. Sin embargo, a pesar de los hallazgos de alteraciones en los amino ácidos ramificados, ácidos grasos libres, productos de la beta oxidación y precursores gluconeogénicos, los autores no estudian la fase inicial del embarazo que representa el periodo crítico para la aparición de la DMG y sus consecuencias, como tampoco de sus posibles papeles predictivos (si los tuvieran) y hasta de de diagnóstico precoz.

Por ello, más recientemente (2015) Enquobahrie[118] y su grupo publicaron un estudio diseñado para investigar metabolitos en suero materno al comienzo de la gesta y relacionarlos con el riesgo de desarrollar DMG. Además, examinaron las relaciones jerárquicas entre metabolitos y factores de riesgo "clásicos" asociados a la DMG. Sus resultados identifican 17 metabolitos que, en conjunto, permiten aumentar la predicción de la DMG. Entre ellos citan a los ácidos grasos (linoleico, oleico y mirístico); azúcares y alcoholes (d-galactosa, d-sorbitol, y o-fosfocolamina); amino ácidos (l-alanina, l-valina, l-serina, sarcosina, ácido l-piroglutámico, l-mimosina); y ácidos orgánicos (ácidos láctico-l, glicólico, fumárico y la urea plasmática).

De todos los metabolitos citados, el grupo de pacientes con DMG presenta: mayor cantidad de *los tres ácidos grasos, d-galactosa, d-sorbitol, l-alanina, l-valina, ácido láctico-l, y ácido fumárico*. Las pacientes del grupo control demostraron aumentos significativos de los restantes metabolitos. El IMC elevado se correlacionó con el *exceso de ácidos oleico* y *mirístico* y *d-galactosa* y *d-sorbitol*. Estas mismas correlaciones no fueron demostradas en el grupo control. El agregado de este conjunto de metabolitos a los factores de riego clásicos aumenta el tamaño del efecto predictivo al mejorar el área bajo la curva desde 0,71 hasta 0,87. Curiosamente, los metabolitos encontrados en exceso entre las pacientes del grupo control se correlacionaron con el aumento de la paridad de las gestantes; este efecto no pudo demostrarse para pacientes del grupo con DMG.

Uno de los metabolitos que diferencia bien uno y otro grupo de pacientes fue el *amino ácido de cadena ramificada (BCAA) l-valina*, muy elevado entre pacientes con DMG. La aparición excesiva de este amino ácido se ha demostrado en la mitad del embarazo (semanas 24-28) en mujeres que desarrollan DMG, y también entre las que tienen hiperglucemia en ayunas.[116-117]

Los aminoácidos de cadena ramificada están involucrados en diferentes vías metabólicas que favorecen la resistencia insulínica. También reducen la secreción de insulina por su efecto sobre las mitocondrias de las células beta.[118]

La *fosforilación mediada por la serina del sustrato-1 del receptor insulínico* ha sido demostrada y la abundante concentración de serina en plasma de pacientes con DMG podría jugar un papel

preponderante. Por otra parte, la elevación de los ácidos grasos libres bloquea la señal insulínica en el músculo. Para Enquobahrie, [118] la presencia de gran cantidad de *d-galactosa* en plasma de gestantes con DMG es un hallazgo novedoso que señala el compromiso de este azúcar en remodelar la cadena energética oxidativa en un intento de mejorar el manejo de la glucemia. La importancia de este hallazgo estriba, según los autores, en que esta anormalidad está presente mucho antes del momento en que se efectúa el diagnóstico clínico de DMG, pudiendo contribuir -en forma oculta- a la producción de alteraciones embrio-fetales significativas. Otro hallazgo inexplicable es el bajo tenor de urea plasmática en mujeres con DGM comparada con las gestantes del grupo control cuyo nivel de urea fue normal o generalmente más elevado.

Este y otros estudios abonan una nueva línea de investigación metabolómica de la que puede esperarse mucho más: idealmente, un metabolito o conjunto de ellos capaz de anticipar el desarrollo de DMG ya en las primeras semanas de la gesta, o en el periodo periconcepcional. Una de las fortalezas de esta investigación estriba en su diseño de caso-control anidado. En otras palabras, todas las gestantes que asistieron al centro hospitalario de las ciudades de Seattle y Tacoma, fueron estudiadas metabólicamente en las semanas 15-16 de gestación. Una vez realizadas las POTG en las semanas 26-28, los investigadores supieron quienes tenían DGM y quienes servirían de grupo control. La otra es que se estudiaron las acciones individuales y del conjunto de los metabolitos encontrados, y se los contrastó con los factores de riesgo de uso habitual en DMG.

Ya en 2006 Huidobro, en Chile, había demostrado un cociente de ácidos grasos n-6/n-3 muy elevado en diabéticas gestacionales versus un grupo control, con total independencia estadística de factores como el IMC y la edad, aunque estos dos factores resultaron incidir más en las pacientes con DMG.

Si bien resulta plausible especular que estudios de este tipo terminen aportando indicadores metabólicos muy objetivos que faciliten el abordaje diagnóstico precoz en estas pacientes, cabe recordar que todavía están en fase experimental y muy lejos del laboratorio de uso clínico de rutina.

En cuanto a diseños de investigación para DMG, Boyko[121] sugiere que los estudios de observación, (a los que divide en caso-control y de cohortes), tal como se usan en la búsqueda de factores de riesgo en DMG, son proclives a contaminarse con diferentes tipos de sesgo. Sin embargo, reconoce que por su relativa sencillez, pueden aportar información sustancial que podrá o no confirmarse con ensayos aleatorizados. Pero su advertencia bascula sobre las *variaciones biológicas* de las poblaciones a estudiar.

Un ejemplo es el estudio de Etchegoyen[78] donde el factor más importante es la edad avanzada seguida del aumento del IMC. MacCarthy[20] realiza su estudio nueve años después y demuestra que es el IMC el indicador con mejor validez predictiva. Ambos fueron realizados en la provincia de Buenos Aires, y ambos reportan bajas incidencias de DMG. Pfeiffer[79], en la provincia de Santa Cruz, encuentra a la multiparidad como factor más importante, pero incluye un caso de SOP que no fue registrado en los dos primeros trabajos.

A su vez, MacCarthy[20] incluyó en su diseño pacientes con *hiperglucemia en ayunas*; hoy se acepta que ese hallazgo es diagnóstico, en sí mismo, de DMG y por eso esas pacientes fueron excluidas del presente estudio. Por ello, advierte Boykoi[121] que el paso del tiempo introduce dos sesgos, a saber: la sucesión temporal, ya que pueden cambiar las características de las poblaciones, como ocurre actualmente con el aumento de sobrepeso/obesidad y de su marcador subrogante, el IMC, y por otro lado los avances en fisiopatología, diagnóstico y tratamientos que sobrevienen en el decurso de los años que median entre unos estudios y los que les suceden.

Pfeiffer[79] reporta sus datos sobre 215 pacientes diabéticas estudiadas en cuatro años sobre un total de 9505 embarazos para una incidencia real de 2,26%, pero en esa población incluye diabéticas pregestacionales y gestacionales, lo que introduce un sesgo de representación, similar al de MacCarthy[20] cuando incluye las pacientes con hiperglucemia en ayunas. Este autor informa una incidencia de DMG de 4% en mujeres sin factores de riesgo y de 8,5% cuando los mismos estaban presentes. Su población fue de 1702 gestantes. Etchegoyen[78] analiza 200 pacientes con DGM y 200 controles pero no puede calcular incidencias debido al diseño empleado, si bien su meta era analizar el peso ponderado de diferentes factores de riesgo y nada más.

Estas disparidades en el tamaño de las muestras y los diferentes criterios diagnósticos utilizados no permiten comparaciones fiables. Las publicaciones provenientes de países asiáticos, donde las cifras de DMG se aproximan al 20% de todas las gestaciones, encuentran su explicación en el análisis desarrollado por Hsu y Boyko[122] que reconoce el aumento global de la DM, aunque en menor proporción el de la DM tipo 1 y excesivamente mayor la del tipo 2. Según estos investigadores, la DM tipo 1, aumenta fundamentalmente en los subgrupos étnicos caucásicos, especialmente escandinavos y nor europeos. El aumento es 10 veces menor en Asia, y hasta cinco veces menos entre afros, asiáticos e hispanos que habitan en Estados Unidos y Canadá.

En Estados Unidos, señalan los autores, los menores de nueve años que debutan con DM lo hacen con el tipo 1. En contraposición, los adolescentes (10-19 años) de ambos géneros lo hacen a expensas del tipo 2: 10% en caucásicos y hasta 45% en asiáticos e isleños del Pacifico, en este caso Hawái. Una de las posibles explicaciones radicaría en el elevado tenor de grasa visceral (demostrada por resonancia magnética) propio de estas poblaciones, por lo que proponen que el IMC no siempre es un excelente marcador subrogante de sobrepeso/obesidad ya que no puede discriminar entre exceso de grasa periférica o visceral, al menos en ciertos grupos de poblaciones específicas. Este hecho explica por qué mujeres jóvenes delgadas y con IMC en límites normales desarrollan DMG.

Buchanan y Xiang[123] en su extensa y excelente revisión etnográfica y antropológica de la DMG señalan que los auto-anticuerpos típicos de la DM tipo 1 se encuentran también en 10% de gestantes con DMG, especialmente en las que pertenecen a etnias nórdicas y centro-nor europeas. Estas pacientes nunca han presentado signos ni síntomas compatibles con DM, desconocen su diagnóstico de base, y el mismo no se realiza hasta que se produce el primer embarazo. Es en esta forma de DMG, dicen estos autores, que la evolución a la DM en el puerperio es rápida y a la vez muy tórpida. A su vez, esta característica explicaría la mayor prevalencia de defectos congénitos.

La forma monogénica de la DM, en cambio, ocurre por herencia dominante y se manifiesta con los llamados síndromes MODY tipos 1 y 2. De acuerdo a esta investigación entre 5% y 7% de mujeres con DMG encajan es en este subgrupo, si bien ellas son jóvenes y delgadas y no exhiben resistencia a la insulina.

Agregan Buchanan y Xiang[123] que el resto de las pacientes con DMG pertenecen al extenso subgrupo de mujeres que presentan ya disfunción de células beta y un aumento marcado en la resistencia a la insulina. Aclaran que este aumento no es debido a solamente a la elevada resistencia periférica tisular, sino que es un aumento crónico, de larga data en el tiempo, aunque no reconocido previamente antes del embarazo actual, y una vez producido éste, el mismo impondrá su sobrecarga adicional. Como estas mujeres tienden a tener más edad, y a ser obesas ha sido posible demostrar en ellas aumentos comprobados de la *leptina plasmática, del factor de necrosis tumoral y de la proteína C reactiva,* acompañando a una reducción en los niveles de *adiponectina*.

Señalan los autores que la mayoría de las investigaciones sobre factores de riesgo para DGM, consideran importantes al IMC elevado, la edad avanzada y a la obesidad: la advertencia es que, curiosamente son los mismos factores de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2, tanto en mujeres como en varones. Cabe especular si la DMG no es otra cosa que una forma menos convencional de DG tipo 2 “disfrazada" de embarazo.

De hecho, la comprobada progresión de la DMG hacia la DM luego del embarazo, sugiere que la paciente con DMG está al borde del límite de resistencia insulínica, y ese sería el punto sin retorno. Apuntan estos autores a que estas diferencias en la DMG hacen de la misma una entidad heterogénea. Por ello los factores de riesgo varían de población en población, y no es posible su comparación sin tener en cuenta las tres formas posibles de DMG. Inclusive, sugieren que las pruebas hoy usadas para diagnosticar DGM deberían ser revisadas en el futuro, a la luz de nuevos conocimientos.

Mientras tanto la POTG modelada en los criterios de O’ Sullivan[39] sí debe emplearse prontamente en el puerperio a fin de predecir el riesgo de DM subsiguiente ya que el verdadero objetivo de ese autor era investigar la progresión hacia la diabetes luego del embarazo y no el de aportar una prueba diagnóstica específica para DMG.

El estudio australiano sobre intolerancia a los hidratos de carbono en mujeres embarazadas (ACHOIS por sus siglas en idioma inglés) [125] fue diseñado para comparar dos grupos de pacientes con DGM; después de dividirlas en forma aleatoria, un grupo recibió tratamiento insulínico y otro no. Aunque

cuestionado desde el punto de vista ético, [126] el grupo que recibió tratamiento tuvo una significativa reducción en el número de neonatos GEG. Por ende, se sugiere el diagnóstico precoz empleando factores de riesgo, aunque señala la controversia existente entre quienes abogan por esa metodología y quienes preconizan el catastro universal a toda embarazada incluyendo aquellas sin factores de riesgo. En esta investigación y en ausencia de todo tipo de tratamiento las pacientes con factores de riesgo tuvieron una tasa de neonatos GEG significativamente más elevada que las pacientes sin factores de riesgo.

Con todas estas advertencias y teniendo en cuenta los sesgos potenciales que esta Tesis puede albergar tales como una muestra de tamaño intermedio, y la exclusión del factor de riesgo etnia, puede decirse que un hallazgo importante en la presente Tesis, de acuerdo con la bibliografía internacional, es el aumento de incidencia de diabetes gestacional en el mismo Hospital y con similar población: de 9,09% en la fase retrospectiva a 13,36% en la fase prospectiva, siendo el intervalo entre ambas de dos años. Este dato se corresponde con la situación universal.[24, 89]

La presencia de los cuatro factores de mayor significación en este estudio: *IMC ≥ 27 Kg/ml, DMG previa, edad ≥ 30 años y antecedentes familiares de diabetes* predicen la presencia de DMG en 96% de situaciones. Su ausencia deja un 4% de presunto margen de error. Con este instrumento, los toco ginecólogos como los médicos de familia, actuando en centros de salud urbanos y periurbanos o en comunidades más remotas, acceden a una guía predictiva que facilita la tarea de individualizar las pacientes de mayor riesgo y así derivarlas oportunamente. De esta manera se acepta la hipótesis de partida: validación del instrumento predictivo, y facilitar su aplicación en una población como la descripta en este trabajo.

El futuro metabólico de las mujeres que han tenido DMG como el de su progenie es casi siempre adverso, incluyendo el riesgo de que las hijas de estas pacientes puedan desarrollar DMG en sus propios embarazos. Como estos cambios están mediados por la epigenética, puede comprenderse mejor la propuesta de Pettitt y Jovanovic[30] sobre el llamado “círculo vicioso” de la DMG, basándose en la experiencia de los indios Pima.

Pero también Barker[31] fundamenta su “hipótesis" en los cambios epigenéticos. La epigenética enseña que los cambios heredables de ciertos rasgos no se producen sin modificación alguna en la secuencia de ADN. Los cambios alimentarios, estilos de vida y el ambiente permiten la aparición de variaciones epigenéticas que siempre son de dos tipos: metilación y modificación de las histonas. En su laboratorio de física biomédica, Yesudhas[127] ha identificado la híper metilación del ADN (adición de un grupo metilo en la quinta posición dentro del anillo de pirimidina-citosina o en el nitrógeno 6 del anillo adenina-purina) y que esta acción está catalizada por una ADN-metil-transferasa-1 que actúa sobre el receptor gamma de los peroxisomas (PGC1), abriendo el camino hacia la DM tipo 2 y también hacia la DMG. Estos cambios epigenéticos quedan sobre impresos (*imprinting*) y es ésta impronta la que subsiste por generaciones. Con estos hallazgos es dable esperar que el futuro terapéutico se base en la inhibición de la ADN-metil-transferasa-1. Lo importante es que una vez conocido el defecto fisicoquímico se abren opciones terapéuticas nuevas; sin embargo la obesidad, la mala alimentación y el ambiente, son factores sobre los que sí se puede actuar con mayor prontitud hasta tanto los nuevos tratamientos moleculares estén disponibles.

La controversia acerca de emplear factores de riesgo en vez del catastro universal todavía continúa en diferentes países. En Argentina, MacCarthy[20] propone la detección universal a toda embarazada. Etchegoyen y Alvariñas[78] proponen el catastro selectivo en base a factores de riesgo, como también lo hace Pfeiffer.[79]

En 2009 se publicó un debate entre quienes prefieren el catastro universal[129] y los que favorecen el selectivo.[36] Quienes abogan por la detección universal advierten sobre lo difícil de su implementación en laboratorios clínicos, ya que la sobredemanda podría hacer inviable el proyecto en ciertos centros de atención.

Quienes proponen los factores de riesgo para indicar la POTG, advierten que los factores básicos: edad, IMC, etnia, antecedentes familiares y DMG previa surgen de la historia clínica ya en la primera consulta, simplificando así la tarea de relevarlos.[128, 130]

Es mi opinión personal que el catastro de toda embarazada permite la detección del 100% de mujeres con DMG. La factibilidad de su uso en nuestro medio es un asunto muy diferente.

Luego, la escala de factores de riesgo presentada en esta Tesis, permite una rápida pesquisa de quienes deben derivarse a centros de mayor complejidad. Las figuras 8 y 9 muestran claramente cómo aumenta la probabilidad diagnóstica con la adición de uno a cuatro factores de riesgo. Eso no invalida el hecho que una gestante con sólo dos factores de riesgo no pueda ser estudiada en detalle. Esta Tesis analiza también la calidad predictiva de los factores. Si en la paciente en cuestión los dos factores presentes son el *aumento del IMC* y el *antecedente de DMG previa*, esa gestante debe ser estudiada con premura a fin de evitar las complicaciones ulteriores.

En una recopilación muy reciente (2017) Moore y Grifiing[130] afirman que, en Estados Unidos, entre 3% (en las regiones del nordeste del país) y 19% (en regiones el sudoeste) de todas las gestaciones se ven afectadas por la DMG, para una media nacional de 9,5% que, sobre un total aproximado de cinco millones de nacimientos anuales implica un total anual de 475000 casos de DGM. Señalan estos autores que 7% de la población de ese país (21 millones de personas) tiene diagnóstico de DM, y otros 6 millones son diabéticos pero lo desconocen, especialmente las mujeres en edad fértil.

Aducen, además, que 8% de los casos de diabetes en el embarazo corresponden a la DM tipo 2 y solo 1% a la diabetes preexistente. Entre los factores de riesgo más importantes destacan el IMC elevado, DMG previa, uso de insulina intra gestacional y etnicidad no caucásica. La importancia de este aserto radica en que estos mismos factores, según Moore y Grifflng, [130] *son los que mejor predicen la evolución a un estado disglucémico permanente* entre mujeres que han tendido un episodio de DMG. Esta disglucemia puede mejorarse si la paciente con DMG es estimulada para amamantar a su progenie.

El uso de ciertos fármacos como el caproato de 17-alfa hidroxi-progesterona (para evitar el nacimiento pretérmino recurrente), los corticoides, la medicación antipsicótica y las drogas antirretrovirales incrementan el riesgo de desarrollar DMG y deberán ser tenidas en cuenta en futuras escalas de riesgo.

La etnicidad también juega, para estos autores, un papel preponderante ya que en mujeres hispanas, asiáticas y afro estadounidenses las cifras de DMG pueden ascender hasta el 19%, pero se ha demostrado que en estas etnias, sobretodo en la hispánica, la tasa de diabetes permanente, a 5 años, alcanza al 50% de mujeres con DMG. Un riesgo adicional en estas etnias es que la tasa de macrosomía y distocia de hombros y neonatos GEG duplica a la de las poblaciones caucásicas. También aumenta la tasa de pérdida fetal (14%) sugiriendo que la diabetes preexistente, y el no reconocer la importancia de la disglucemia periconcepcional se correlacionan significativamente con este indicador.

En Australia, la Dra. Nankervis y su grupo[131] de la sociedad australiana asiática de diabetes en el embarazo (*ADIPS* por sus siglas en idioma inglés) han publicado la versión final (2014-2015) de sus recomendaciones diagnósticas. Estiman los autores una incidencia promedio de 10% de DMG para Australia, con variaciones de 3% (población europea) hasta 19% (maoríes e isleños del pacifico). La tasa anual de nacimientos para 2015 fue 328400, lo que supone que aproximadamente 32840 gestantes tendrían diabetes en el embarazo. En estas guías (diseñadas para Australia solamente) proponen descomponer la escala de factores de riesgo en dos partes: *riesgo moderado* es la etnia aborigen (maorí y de islas del pacifico) y también el IMC de 25-35 Kg/m2 considerando a cada uno por separado.

El *alto riesgo* se reserva para el IMC > 35 kg/m2, SOP, edad materna > 40 años, antecedentes familiares de DM (donde incluyen a familiares de primer grado o simplemente una hermana que haya tenido DGM), DMG previa, GEG (>4500 gramos) y consumo de corticoides o de anti psicóticos. Estas guías presuponen la posibilidad de diagnosticar la DMG precozmente para aplicar intervenciones que mejoren el pronóstico.

Sin embargo, el estudio de Sweeting y colaboradores[132] prevé un futuro de desilusiones. Este grupo australiano ha publicado en 2016 los resultados de una gran cohorte multiétnica de mujeres donde la POTG se realizó (aleatoriamente) antes de la semana 16 y otro donde la prueba se realizó de manera convencional a las 24-28 semanas de gestación. El hallazgo sorprendente es que no hubo cambios significativos de resultados entre ambos grupos, y en algunos indicadores hubo resultados peores para el grupo de POTG precoz. Sugieren los autores que el diagnóstico tan precoz refleja los peores momentos de la hiperglucemia materna, y que las intervenciones (dieta, ejercicio, insulina) no causaron un impacto

de magnitud significativa. Concluyen los autores que tal vez muchas de las madres en el grupo de diagnóstico precoz, fueran verdaderas diabéticas tipo 2 que se embarazaron, o tal vez pre diabéticas sin diagnóstico previo. Refieren que aún es difícil separar la “verdadera" DMG de la DM tipo 2, sobretodo en esta época de aumento desmedido de la obesidad y de la DM tipo 2.

Pastakia y su grupo[133] estudiando la validez de pruebas de laboratorio en una población semiurbana y otra rural en Kenia occidental, incluyeron gestantes de 18 hasta 29 años de edad, pero reconocen el aumento del IMC, los antecedentes familiares de DM y la hipertensión arterial materna como excelentes predictores asociados al desarrollo de DMG, a pesar de la baja frecuencia de DMG encontrada: 2,5%, notando que esos tres factores operaban significativamente entre las mujeres con diagnóstico confirmado de DMG. Estos autores ponen énfasis en considerar a la pobreza como un factor de riesgo adicional.

No existen en Argentina registros confiables de la frecuencia con que ocurre la DMG a nivel nacional. Las tasas referidas previamente [20, 78,79] y las encontradas en esta Tesis permiten estimar que entre 9% y 11% de todas las gestaciones se podría complicar con DMG lo que representa, sobre un promedio anual de 700,000 nacimientos que 70,000 de ellos pertenecerían a la categoría de diabetes y embarazo.

Con la escala de factores de riesgo que se ha validado en este trabajo, 96% (67,200) serían elegibles para estudios posteriores. Las 2800 pacientes restantes podrían no ser consideradas de riesgo. Aún así, y dependiendo de las variaciones locales, el puntaje de riesgo presentado y validado aquí ofrece un margen de error reducido, en función de su efectividad, costo-beneficio y utilidad práctica.

En esta investigación la presencia de los cuatro factores de riesgo más importante predijo una mayor tasa de cesáreas ($p = 0.0002$), de nacimientos pretérmino ($p = 0.0002$) y de neonatos GEG ($p = 0.0002$). Entre gestantes sin factores de riesgo la frecuencia de neonatos GEG fue 3,5%, pero las madres que tuvieron factores de riesgo presentaron una tasa de 18%; el riesgo relativo es 6 ($p < 0.00001$). El factor *antecedentes familiares de DM* se asocia en esta población con un RR 5 veces mayor en la predicción de nacimientos GEG. El factor *IMC* $\geq 27\ kg/m^2$ fue el mejor predictor de recién nacidos GEG

(RR = 6; p = 0.0001). La asociación de ambos predijo positiva (55%) y negativamente (78%) el nacimiento GEG (RR = 4; p= 0.002). Estos hallazgos en la población investigada coinciden con los reportados por varios autores.[14-25,78-86]

La idea central que subyace a la detección anticipada, es la identificación de las gestantes que deben ser tratadas con dietas apropiadas, pero también de las que necesitaran *insulina*, *metformina*, o ambas en combinación. El uso de *glibenclamida* en forma aislada o en combinación con *metformina* ha sido desaconsejado según datos de una muy reciente publicación.[134]

CONCLUSIONES

La tasa de incidencia de la DMG aumentó de 9,09% a 13,36% en un periodo de dos años usando la misma metodología diagnóstica sobre poblaciones similares.

Los factores de riesgo obtenidos de la Fase 1 (retrospectiva) fueron analizados en su conjunto y en forma individual.

La mejor predicción individual se obtuvo a partir del factor ICM ≥ 27 Kg/m^2. La adición progresiva de factores como DMG previa, edad ≥ 30 años, y antecedentes familiares de DM mejora tanto la sensibilidad como especificidad y los valores predictivos.

Los factores de riesgo imputados a una población de gestantes en forma prospectiva (Fase 2) permitieron validar dichos factores.

El factor síndrome de ovario poliquístico (SOP) posee una gran capacidad predictiva, pero produce un efecto de escasa magnitud debido a su baja frecuencia.

La escala validada en la fase prospectiva sugiere que la presencia de los cuatro factores con mejor predicción: *IMC ≥ 27 Kg/ml, DMG previa, edad ≥ 30 años y antecedentes familiares de DM /SOP* permiten detectar 96% de pacientes a riesgo de desarrollar DMG y que deben ser derivadas a centros especializados, cuando no se cuenta con posibilidades de realizar la POTG.

La ausencia de todo factor de riesgo deja un 4% de gestantes sin detección anticipada; esta cifra, sin embargo, es inferior al 5% de margen de error tolerado en medicina.

El instrumento es simple de utilizar, ya que los datos pueden obtenerse en la primera consulta.

También resulta fácil de aplicar en centros periféricos de salud, y es costo - beneficioso porque puede evitar derivaciones innecesarias.

BIBLIOGRAFIA

1. Barach JL. Historical facts in diabetes. Ann Med Hist 1928; 10: 387-89.
2. Lakhtakia R. History of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013 Aug; 13(3): 368–370.
3. Frank LL. Diabetes in the texts of old Hindu medicine. Am J Gastroenterol 1957; 27: 76-83.
4. Ballard JF. A descriptive outline of the history of medicine from its earliest days of 600 BC. Ann Med Hist 1924; 6: 53-60.
5. Reece EA, Gabbe SG. History of diabetes mellitus in women. En: Reece EA, Gabbe SG, Coustan DR. (eds) Diabetes mellitus in women. 2004. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; pp: 1-8.
6. Negrato CA, Gomes MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. Diabetology and Metabolic Syndrome 2013; 5: 22-30.
7. Langer O, Langer N. Diabetes mellitus: From antiquity to the 21st century. En: Lange O. (ed) The diabetes in pregnancy dilemma. University Press of America Inc. 2006. Langam, New York; pp: 3-10.
8. Gabbe SG. Pregnancy in women with diabetes mellitus. En: Landon MB (ed) Diabetes in pregnancy. Clin Perinatol 1993; 20 (3): 507-16.
9. Bliss M. The discovery of insulin. McClelland & Stewart. 1982.Toronto; pp: 152-164.
10. Farquhar JW. The child of the diabetic women. Arch Dis Child 1959:44:36-47.
11. Mestman JH, Anderson GU, Barton P. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971; 109: 41-45.
12. Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of Pregnancy and Progeny. Diabetes 1980; 29: 1023-35.
13. Martí ML. Historia de la diabetes. En. Ruiz M (ed) Diabetes mellitus. 1986.Librería Arcadia Editorial. Buenos Aires; pp: 1-5.
14. Hadden D. History of GDM. Diapedia 4; 2015 4; 3-4.
15. Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Revista de ALAD 2008; 16 (2): 55-69.

16. Vázquez B. Diabetes gestacional: una entidad en controversia. Estado actual del tema. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. http://usuarios.multimania.es/archivosgine/e-AGO200701/diabetesgestacional1.pdf.
17. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee. National Diabetes Data Group. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 2):B161–B167 2.
18. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. 2012. Evidence Report/Technology Assessment no. 210. AHRQ Publication no. 12(13)-E021-EF.Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
19. Salzberg S, Glatstein M, Cordini R. Estudio multicéntrico de diabetes gestacional en una población heterogénea. Revista ALAD 1993; 1: 13-17.
20. McCarthy AD, Curciarello R, Castiglione N y cols. Universal versus selective screening for the detection, control and prognosis of gestational diabetes mellitus in Argentina. Acta Diabetol 2009; 47 (2), 97-103.
21. Salzberg S, Alvariñas J, Lapertosa S. Guías de diagnóstico y tratamiento de Diabetes Gestacional. Revista ALAD 2016; 6: 155-69.
22. American Diabetes Association-Standards of Care in Diabetes. Diab Care 2011; 34 (suppl 1) s11-s48.
23. WHO. Global report on diabetes. 2016.WHO-Washington D.C.
24. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Int Med 2014; 214; 160: 414-420.
25. Olmas JM. Detección de factores de riesgo en la diabetes gestacional. Tesis de Maestría en Salud Materno-Infantil. 1999. Universidad Nacional de Córdoba.
26. Pedersen J. La diabética gestante y su recién nacido. 1981. Salvat Editores. Barcelona.
27. Teede H, Harrison CL. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. Aust NZJ Obstet and Gynaecol 2011; 51: 499-504.

28. Pérez Ferre MN. Diabetes gestacional: Factores de riesgo, programas de seguimiento durante la gestación y prevención de diabetes tipo 2 en el periodo post gestacional. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.2014. Eprints.ucm.es/33349/1/T36449.pdf e MN Pérez Ferre 2015.
29. Torloni MR, Bertran AP, Horta BL. Pregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with metanalysis. Obesity Reviews 2009; 10: 1094-203.
30. Pettitt DJ, Jovanovic L. The vicious cycle of diabetes and pregnancy. Curr Diab Rep. 2007 (4):295-7.
31. Barker DPJ. The origins of the developmental origins theory. Blackwell Publishing Ltd Journal of Internal Medicine 2007 261; 412–417.
32. Dabelea D. Role of developmental over nutrition in pediatric obesity and type 2 diabetes. Nutr Rev 2013, 71:67-72
33. Dabelea D. The Predisposition to Obesity and Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers. Diabetes Care 2007; 30 (S2):S169-174
34. Olmas JM, Halac E. Dilema del hijo de madre diabética. Arch Argent Pediatr 2008; 106 (1):36-9.
35. Dabelea D, Crumme T. Maternal Environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. Diabetes. 2011 Jul; 60(7): 1849–1855.
36. Berger H, Sermer M. Counterpoint: Selective screening for gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2009; 32 (7): 1352-4.
37. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB y cols. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 146-156.
38. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Coustan DR y cols. HAPO study cooperative research group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO). N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
39. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-285.
40. White, P. Pregnancy complicating diabetes. The American Journal of Medicine**.** 1949; (5): 609-616.

41. Harris M. National Diabetes Data Group. 1995. National Institutes of Health (Bethesda, MD).

42. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Pettitt DJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; 148; 766-775.

43. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-. Diabetes Care 2015; 38, S 1.

44. NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 25 February 2015; nice.org.uk/guidance/ng3

45. Allen E. The glycosurias in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1939; 38: 982-992.

46. Rhode, M. A.; Shapiro, H.; Jones Ow, E. (2007). Indicated vs. Routine prenatal urine chemical reagent strip testing. The Journal of Reproductive Medicine 2007; 52 (3): 214–219.

47. Alto, W. A. No need for glycosuria / proteinuria screen in pregnant women. The Journal of Family Practice 2005; 54 (11): 978–983.

48. Ritterath, C.; Siegmund, T.; Rad, N. T.; Stein, U.; Buhling, K. J. Accuracy and influence of ascorbic acid on glucose-test with urine dip sticks in prenatal care. Journal of Perinatal Medicine 2006; 34 (4): 285–288

49. Allen, VM.; Armson, BA.; Wilson, RD.; Allen, VM.; Blight, C.; Gagnon A.; Johnson, JA.; Langlois, S.; Summers, A.; Wyatt P, Farine, D, Armson, BA.; Crane, JDelisle, MF.; Keenan-Lindsay, L, Morin, V, Schneider C. E, Van Aerde J. Society of Obstetricians Gynecologists of Canada. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2007; 29 (11): 927–944.

50. Martínez Frías, M. L.; Frías, J. P.; Bermejo, E.; Rodríguez Pinilla, E.; Prieto, L.; Frías, J. L. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. Diabetic Medicine 2005; (6): 775–781.

51. Savona-Ventura C.; Gatt M. Embryonic risks in gestational diabetes mellitus. Early human development. 2004, 79 (1): 59–63.

52. Correa, A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA. Diabetes mellitus and birth defects. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008; 199 (3): 237.2e1–9.

53. Salzberg S. The Latin American Diabetes Association: Diagnosis of GDM. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. N° Especial. Scientific Meeting. 2016, 50: 10.

54. Utz B, De Brouwere V. "Why screen if we cannot follow-up and manage?" Challenges for gestational diabetes screening and management in low and lower-middle income countries: results of a cross-sectional survey. BMC Pregnancy and Childbirth 2016; 16: 341-9.

55. Alvariñas JH, Salzberg S. Diabetes y embarazo. Separata 2003 Laboratorios Montpellier. 2003; 2-22.

56. Barbour LA, Mc Curdy CE, Catalano PM. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal and diabetic pregnancies. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 2): S112-S119.

57. National Diabetes Statistics Report, 2014 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. https://www.cdc.gov/diabetes/.../statsreport14/national-diabetes-re.

58. O'Cathain A, Hoddinott P, Lewin S. Maximising the impact of qualitative research in feasibility studies for randomized controlled trials: guidance for researchers. Pilot and feasibility studies 2015; 1: 32-45.

59. Alexander N. What's more general than a whole population? Emerging themes in epidemiology 2015; 12: 11-15.

60. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo CW. InfoStat versión 2015. Grupo Infostat. Facultad de Ciencias Agronómicas. Universidad Nacional de Córdoba. http://www.infostat.com.ar

61. Hoddinott P. A new era for intervention development studies. Pilot and feasibility studies 2015; 1: 36-40.

62. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, http://www.R-porject.org/.

63. Ashby D. Bayesian statistics in medicine: A 25 year review. Stat Med 2006; 25 (21): 3589-31

64. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. Philosophical Magazine Series 1900; 50 (302): 157–175.

65. Fisher RA. On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of *p*. Journal of the Royal Statistical Society.19010; 85 (1): 87–94.

66. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. Journal of the National Cancer Institute 1959; 22 (4): 719–748.

67. Student (Como alias de Gossett WS). The probable error of a mean. Biometrika 1908; 6: 1-25.

68. Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. 1986. New York. Wiley.

69. Hosmer DW, Hosmer T. Lee CS, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. Stat Med 1997; 16. 965-980.

70. McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 1947; 12 (2): 153–157.

71. Schafer JL. Multiple imputations: a primer. Stat Methods in Med Res 1999; 8: 3-15.

72. Schulz KB, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010: updated guidelines for reporting parallel groups randomized trials. Ann Int Med 2010; 152 (11): 726-32.

73. Kannel WB. The Framingham study: Its 50-year legacy and future promise. J Atheros Thrombosis 2009; 6 (2): 60-66.

74. Ochsner A, DeBakey ME, DeCamp PT et al. Bronchogenic carcinoma, its frequency diagnosis and early treatment. JAMA. 1952; 148: 681–697.

75. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. Brit Med Journal 1954; 1 (4877): 1451-1455.

76. Moss JM, Mulholland HB. Diabetes and pregnancy with special reference to the prediabetic state. Ann Int Med 1951; 34: 678-891.

77. Boyko EJ, Alderman BW. The use of risk factors in medicine: opportunities and cautions. J Clin Epidemiol 1990; 43 (9): 851-8.

78. Etchegoyen GS Martini ER, Parral Longobardi C, Cedola N, Alvariñas J, González C, Gagliardino JJ. Diabetes gestacional. Determinación del peso relativo de sus factores de riesgo. Medicina (Buenos Aires) 2001; 61: 161-66.

79. Pfeiffer VA, Riquelme MG, Cueto JF, Taborda MF. Prevalencia de factores de riesgo en pacientes embarazadas con diabetes gestacional y pregestacional en el Hospital Regional Rio Gallegos. Servicio de Tocoginecología (periodo 2006-2010). Revista de posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. (Corrientes) 2012; 211: 5-8.

80. Campo-Campo MN, Posada-Estrada G, Betancur-Bermúdez LC, Jaramillo-Quiceno DM. Factores de riesgo para diabetes gestacional en población obstétrica de tres instituciones de Medellín, Colombia. Estudio de casos y controles. Rev Colomb Ginecol 2012; 63: 114-18.

81. Ramos-Leví AM; Pérez Ferre N, Fernández MD, del Valle E, Bordiu E, Bedia AR, Herraiz MA, Torrejón MJ, Calle-Pascual AM. Risk factors for gestational diabetes mellitus in a large population living in Spain: implications for preventive strategies. International Journal of Endocrinology 2012. doi: 10.1155/312529

82. Capula C, Chiefariu E, Vero A, Arcidiacono B, Iritano S, Puccio L, Pullano V, Foti DP, Brunetti A, Vero R. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern italian pregnant women. ISRN Endocrinol. 2013; 2013: 387-495.

83. Göbl CS, Bozkurt, Rivie P. A two-step screening algorithm including fasting plasma glucose measurement and risk estimation model is an accurate strategy for detecting gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2012; 55: 3173-3181.

84. Dong B, Yu H, Wei Q, Zhi M, WU C, Xhu X, Li L. The effect of pre pregnancy body mass index and excessive gestational weight gain on the risk of gestational diabetes in advanced maternal age. Oncotarget 2017 www.impactjournals/oncotarget doi: 10.18632/oncotarget.17651

85. Ke M, Grivell RM, Yelland LM, Dodd JM. The influence of maternal BMI and gestational diabetes on pregnancy outcome. Diabetes Res Clin Pract 2014; 108 (3): 508-13.

86. Xu T, He Y, Dainelli L, Yu K, Detzel P, Silva-Zolezzi I, Volger S Famg H. Health care interventions for the prevention and control of gestational diabetes mellitus in China: a scoping review. BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17: 171-6.

87. Hedderson MM., Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2010; 115 (3): 597-604.

88. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu H. Association between maternal body mass index, excessive weight gain and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational age births. Obstet Gynecol 2014, 123 (4): 737-44.

89. Hunt K, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007; 4 (2): 173-86.

90. Kahn R, Ali K, Kahn Z. Socio-demographic Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus. Pak J Med Sci 2013; 29 (3): 843-6.

91. Schwartz N, Green MS, Yefet E, Nachum Z. Modifiable risk factors for gestational diabetes recurrence. Endocrine 2016; 54 (3): 714-22.

92. Huillca-Briceño A. La multiparidad como factor de riesgo para diabetes gestacional. Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología 2016; 42 (2): 189-198.

93. Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? Diabetic Med. 2005;22(11):1574-80.

94. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. Diabetes Care. 2008; 31(12):2288-93.

95. Ylave G, Gutarra RB. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia en el Hospital militar central. Rev Per Ginecol Obstet. 2009; 55:135-42.

96. Kazi A, Fahim A, Qureshi A, Haque M. Gestational diabetes mellitus: Still a great problem. Professional Med J 2016; 23(1):015-019.

97. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. Obstet Gynecol. 1966 May;27(5):683–9.

98. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. Diabetes Care. 1980 May-Jun;3(3):458–64

99. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2001 Jul; 24(7):1151–5.

100. Karmon A, Levy A, Holcberg G, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Decreased perinatal mortality among women with diet-controlled gestational diabetes mellitus. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 104(3):199–202.

101. Rosenstein MG Chen YW, Snowden JM, Nicholson JA, Doss AE, Caughey AB. The Risk of Stillbirth and Infant Death Stratified by Gestational Age in Women with Gestational Diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206 (4): 309.e1–309.e7.

102. Kwak SH, Kim HS, Metzger BE. Subsequent pregnancy after gestational diabetes mellitus. Frequency and risk factors for recurrence in Korean women. Diabetes Care. 2008; 31(9): 1867–1871.

103. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2010 Nov; 203(5):467-69.

104. Wang, Y., Zhao, X., Zhao, H., Ding, H., Tan, J., Chen, J. Yang, D. Risks for Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy-Induced Hypertension are Increased in Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Research International*, *2013*, 182582. http://doi.org/10.1155/2013/182582

105. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus rosk factors in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 181: 195-9.

106. Dus SA, Turkcuoglu I. Risk Factors for Gestational Diabetes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. Med-Science. 2016; 5(1): 179-90.

107. Pan M-L, Chen L-R, Tsao H-M, Chen K-H (2015) Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. PLoS ONE 10(10): e0140544. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140544

108. Vázquez LJ, Sing Perez JC, Mayra Ivonne HC, Dania QF, Lorena TPA, et al. (2014) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. J Diabetes Metab 5:354-56.

109. Reyes-Muñoz E, Castellanos-Barroso G, Ramírez-Eugenio BY, Ortega-González C, Parra A, Castillo-Mora A, De la Jara-Díaz JF. The risk of gestational diabetes mellitus among Mexican women with a history of infertility and polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2012 Jun; 97(6):1467-71.

110. Fux C, Mereshian P, Fiol de Cuneo M, Iraci G. Evaluación de parámetros endocrino metabólicos en los nuevos fenotipos diagnósticos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. 2013. Premio Fundación Florencio Fiorini.

111. Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Villarroel AC, Preisler J, Echiburú B, Recabarren S. Síndrome de ovario poliquístico y embarazo. Rev. Méd. Chile 2012 ; 140(7): 919-925.

112. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. Diabet Med 2004; 21: 103-113.

113. Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: Review of epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr 2011; 94: 1975S-1979S.

114. Kwak SH, Jang HC, Park KS. Finding genetic risk factors of gestational diabetes. Genomics Inform 2012; 10: 239-243.

115. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: Metabolomics: The apogee of the omics trilogy. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13: 263-9.

116. Scholtens DM, Muehlbauer MJ, Daya NR, et al. Metabolomics reveals broad-scale metabolic perturbations in hyperglycemic mothers during pregnancy. Diabetes Care 2014; 37: 158-166.

117. Sachse D, Sletner L, Mørkrid K, et al. Metabolic changes in urine during and after pregnancy in a large multiethnic population-based study of gestational diabetes. PLoS One 2012; 7: e52399.

118. Enquobahrie DA, Denis M, Tadesse MG, Gelaye B, Habtom W, Williams WA. Maternal early pregnancy serum metabolites and risk of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metabol 2015; 100: 4348-4356.

119. Park S, Park JY, Lee Jh, Kim SH. Plasma levels of lysine, tyrosine, and valine during pregnancy are independent risk factors for insulin resistance and gestational diabetes. Metab Syndr Relat Disord 2015; 13: 64-70.

120. Huidobro Muñoz A, Rozowski J, Prentice A. Perfil de ácidos grasos y riesgo de diabetes gestacional en mujeres *chilenas*. Rev. chil. nutr. v.33 supl.2 Santiago nov. 2006 Abstract N° 43.

121. Boyko EJ. Observational research Opportunities and limitations. J Diab Complications. 2013 ; 27(6):32-5.

122. Hsu WC, Boyko EJ, Fujimoto WY et al. Pathophysiologic differences among Asians, Native Hawaiians, and Other Pacific Islanders and treatment Implications. Diabetes care 2012; 35: 1189-1198.

123. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. 2005 J Clin Invest; 115 (3): 489-491.

124. Smith-Morris C. Diabetes among the Pima: stories of survival. 2006.Tucson: University of Arizona Press.

125. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mc Phee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477-86.

126. Greene MF, Solomon C. Gestational diabetes mellitus-time to treat (editorial). N Engl J Med 2005; 352: 2544-6.

127. Yesudhas YD. Epigenetic regulation of PGC1 in human type 2 diabetes. J Biophys Struct Biol 2012; 5: 1-9.

128. Alvariñas J, Mezzabotta L, González C, Salzberg S. Importancia de los factores de riesgo en el diagnóstico de la diabetes gestacional. Rev Asoc Latinoam Diabetes 2001; 9 (3): 7-82.

129. Moses RG, Cheung NW. Point: Universal screening for gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2009; 32 (7): 1349-1351.

130. Moore TR, Griffing GT. Diabetes mellitus and pregnancy. Practice essentials. (Updated February 14, 2017. http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview

131. Nankervis A, McIntyre HD, Moses R, Ross GP, Callaway L, Porter C, Boorman C, De Vries B, McElduff A. For the Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS): Consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes in Australia. http://adips.org/downloads/adipsconsensusguidelinesgdm-03.05.13versionacceptedfinal.pdf

132. Sweeting AN, Ross GP, HyettJ, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, Wong J. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment Diabetes Care 2016;39:75–81.

133. Pastakia SD, Njuguna B, Ajwang'Oniango B, Washington S, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus based on various screening strategies in western Kenya: a prospective comparison of point of care diagnostic methods. BMC Pregnancy and Childbirth: BMC series 2017; 17:226-232.

134. Reynolds RM, Denison FC, Juszczak E, Bell JB, Penneycard J. Glibenclamide and metfoRmine versus stAndard care in gEstational diabetes (the GRACES study): a feasibility open label randomized trial.BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17: 136-40.